



Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Cardiopneumologia

Especialização em Arritmologia

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA EM DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR - UMA METANÁLISE

Cláudia Isabel Oliveira Lopes

Coimbra, janeiro de 2013



Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Cardiopneumologia

Especialização em Arritmologia

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA EM DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR - UMA METANÁLISE

Aluno: Cláudia Isabel Oliveira Lopes

Orientador: Mestre Telmo Pereira

Coorientador: Dr. Sérgio Barra

Coimbra, janeiro de 2013

“Todo o progresso é precário, e a solução para um problema coloca-nos diante de outro problema” – Martin Luther King

Agradecimentos

Primeiramente, aos meus pais, Goreti e José, que me ensinaram o valor da disciplina, do compromisso e da seriedade, expresso a minha gratidão por todo o apoio e compreensão para comigo.

Ao Fábio, que tanto sofreu com os meus desabafos, agradeço o incentivo, a paciência e carinho com que me apoiou nos momentos de exaustão. Por estar sempre ao meu lado, ao sabor de ventos e marés, e nunca me deixar desistir.

Ao meu orientador, Mestre Telmo Pereira, agradeço os esclarecimentos, críticas e sugestões que foram fundamentais no desenvolvimento do trabalho e a sua total disponibilidade para discussão e apoio no tratamento de dados.

Ao Dr. Sérgio Barra, pela amabilidade para me coorientar e pelas oportunas correções.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa e da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, pelo auxílio na obtenção de artigos científicos.

A todos os meus amigos e colegas, pela permanente ajuda ou por apenas algumas palavras de conforto e incentivo pronunciadas no momento em que fizeram a diferença.

A todos os que contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu

Muito Obrigado!

Índice

Resumo.....	VII
Abstract	VIII
INTRODUÇÃO.....	9
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	10
Capítulo I – A insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular	11
1. Insuficiência cardíaca	11
1.1. Definição e classificação	11
1.2. Aspetos epidemiológicos	12
1.3. Caracterização fisiopatológica e etiopatogénica	12
1.4. Opções terapêuticas	14
2. Insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular	14
Capítulo II – A Terapia de Ressincronização Cardíaca.....	16
1. Recomendações internacionais	16
2. TRC em doentes com FA.....	17
2.1. O papel da ablação auriculoventricular	20
PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL	25
I – Conceptualização do Estudo	26
II – Material e Métodos.....	28
1. Estratégia de Pesquisa	28
2. Seleção e avaliação da qualidade dos estudos.....	28
3. Extração de dados.....	29
4. Critérios de inclusão e exclusão	30
5. Desfechos clínicos.....	31
6. Análise estatística	31
III – Resultados.....	33
IV – Discussão e Conclusões	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS	68

Lista de abreviaturas

AE – Aurícula esquerda
ARA II – Antagonistas dos recetores da angiotensina II
AV – Auriculoventricular
BCRE – Bloqueio completo de ramo esquerdo
CABG – Cirurgia de bypass coronário
CC – Cirurgia cardíaca
CDI – Cardioversor-desfibrilhador implantável
DDVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM – Diabetes *mellitus*
DSVE – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ESC – *European Society of Cardiology*
FA – Fibrilhação auricular
FC – Frequência cardíaca
FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda
HTA – Hipertensão arterial
IC – Insuficiência cardíaca/ Intervalo de confiança
IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IM – Insuficiência mitral
NAV – Nódulo auriculoventricular
NYHA – *New York Heart Association*
OR – *Odds ratio*
PM6 – Prova de marcha dos 6 minutos
RS – Ritmo sinusal
TRC – Terapia de ressincronização cardíaca
VE – Ventrículo esquerdo
VDVE – Volume diastólico do ventrículo esquerdo
VSVE – Volume sistólico do ventrículo esquerdo

Índice de figuras

	<i>págs.</i>
Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção dos artigos	33
Figura 2. <i>Forest plot</i> comparando a mortalidade total em doentes em RS e FA	36
Figura 3. <i>Funnel plot</i> assimétrico	37
Figura 4. Metanálise do efeito da TRC na mortalidade cardiovascular em doentes em FA e RS	38
Figura 5. Metanálise comparando os <i>non-responders</i> à TRC em doentes em FA e RS	39
Figura 6. Metanálise comparando a mortalidade por todas as causas (A) e mortalidade cardiovascular (B) em doentes em FA submetidos a ablação AV versus não submetidos a ablação AV após a TRC	40
Figura 7. <i>Forest plot</i> comparando os <i>non-responders</i> à TRC em doentes em FA submetidos a ablação auriculoventricular (ABL) e não submetidos a ablação auriculoventricular (NABL)	41
Figura 8. A) Aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo após TRC nos grupos em FA e RS. B) Aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo após TRC no grupo em FA com ablação auriculoventricular e sem ablação auriculoventricular	42
Figura 9. Melhoria na classe funcional da NYHA após TRC nos grupos em FA e RS	43
Figura 10. Melhoria na classe funcional da NYHA após TRC nos doentes em FA com ablação auriculoventricular e sem ablação auriculoventricular	43
Figura 11. Diminuição da duração do QRS após TRC comparativamente ao valor basal nos doentes em FA e em RS	44
Figura 12. A) Variação entre o valor pós e o pré TRC na prova de marcha de 6 minutos nos grupos em FA e RS. B) Variação entre o valor pré e pós TRC no <i>score</i> obtido através do questionário <i>Minnesota</i> para avaliação da qualidade de vida, nos grupos em FA e RS	44
Figura 13. Diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo após TRC comparativamente ao valor basal, nos doentes em FA e em RS	45
Figura 14. Diminuição do volume sistólico do ventrículo esquerdo após TRC comparativamente ao valor basal, nos doentes em FA e em RS	45

Índice de tabelas

	<i>págs.</i>
Tabela 1. Classificação funcional da IC segundo a NYHA	11
Tabela 2. Caraterização da insuficiência cardíaca	13
Tabela 3. Caraterísticas basais dos estudos incluídos na metanálise	35

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilhação auricular (FA) coexistem frequentemente e estão associadas a elevada morbidade e mortalidade. O impacto da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) nestes doentes é incerto. Também a influência da ablação auriculoventricular (AV) continua por esclarecer.

Objetivo: Combinar os resultados da melhor evidência científica de forma a comparar os efeitos da TRC em doentes com IC em FA e em ritmo sinusal (RS) e determinar a influência da ablação AV no grupo de doentes em FA.

Métodos: A pesquisa realizou-se nas bases de dados eletrónicas da PubMed, B-On e CENTRAL e de forma manual, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados e estudos de coorte até novembro de 2012. Analisou-se a mortalidade total e cardiovascular e a resposta à TRC.

Resultados: Foram incluídos 19 estudos que envolveram 5324 pacientes: 1399 em FA e 3925 em RS. O grupo com doentes em FA apresenta maior risco de mortalidade total, comparativamente ao grupo de doentes em RS (OR = 1,69; IC 1,20–2,37, $p = 0,002$). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas quanto à mortalidade cardiovascular (OR = 1,36, IC 0,92–2,01, $p = 0,12$). A não resposta à TRC foi maior no grupo em FA (OR = 1,41; IC 1,15–1,73; $p = 0,001$). Entre os indivíduos em FA, a ablação do nódulo auriculoventricular foi associada à redução da mortalidade total (OR = 0,42; IC 0,22–0,80; $p = 0,008$), mortalidade cardiovascular (OR = 0,39; IC 0,20–0,75; $p = 0,005$) e número de não respondedores à TRC (OR = 0,30; IC 0,10–0,90; $p = 0,03$).

Conclusão: A presença de FA está associada a maior probabilidade de morte por todas as causas e de não resposta à TRC, comparativamente aos doentes em RS. Contudo, um número significativo de doentes em FA beneficia da TRC. A ablação AV parece aumentar os benefícios da TRC nos doentes com FA.

Palavras -chave: Fibrilhação auricular; Terapia de ressincronização cardíaca; Ablação auriculoventricular; Metanálise.

Abstract

Background: Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) frequently coexist and are associated with high morbidity and mortality. The impact of cardiac resynchronization therapy in these patients remains unclear.

Objective: To combine the results of the best scientific evidence in order to compare the effects of CRT in HF patients with AF and at sinus rhythm (SR) and to determine the influence of atrioventricular (AV) nodal ablation in the group of patients with AF.

Methods: Research was conducted in the electronic databases PubMed, B-On and CENTRAL and manually, including randomized controlled trials and cohort studies until November 2012. The following endpoints were analyzed: all-cause and cardiovascular mortality and response to CRT.

Results: We included 19 studies involving 5324 patients: 1399 in AF and 3925 in SR. All-cause mortality is more likely to occur in patients with AF, compared to patients in SR (OR = 1,69; CI 1,20–2,37; $p = 0,002$). There were no statistically significant differences concerning cardiovascular mortality (OR = 1,36; CI 0,92–2,01; $p = 0,12$). AF is associated with an increased likelihood of lack of response to CRT (OR = 1,41; IC 1,15–1,73; $p = 0,001$). Among subjects with AF, ablation of the atrioventricular node is associated with a reduction in all-cause mortality (OR = 0,42; CI 0,22–0,80; $p = 0,008$) and cardiovascular death (OR = 0,39; CI 0,20–0,75; $p = 0,005$) and the number of non-responders to CRT (OR = 0,30; IC 0,10–0,90; $p = 0,03$).

Conclusion: The presence of AF is associated with increased likelihood of all-causes death and non-response to CRT, compared to patients in RS. However, many patients with AF benefit from CRT. Atrioventricular ablation appears to increase the benefits of CRT in patients with AF.

Keywords: Atrial fibrillation; Cardiac resynchronization therapy; Atrioventricular nodal ablation; Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é atualmente uma das patologias cardiovasculares com maior impacto socioeconómico, devido à elevada morbilidade e mortalidade a que se associa, afetando significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Cerca de um terço dos indivíduos com IC apresentam fibrilhação auricular crónica (Upadhyay, Choudhry, Auricchio, Ruskin, & Singh, 2008), representando esta, a arritmia cardíaca sustentada mais comum tanto na população geral como naqueles com IC (Sanoski, 2009). Estas patologias coexistem frequentemente e uma predispõe à outra (Camm et al., 2010; T. J. Wang et al., 2003), sendo que o desenvolvimento de fibrilhação auricular (FA) num paciente com IC prenuncia um pior prognóstico.

Os principais estudos clínicos envolvendo a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) foram realizados em indivíduos em ritmo sinusal (RS), pelo que é limitado o conhecimento sobre os efeitos desta terapia em pacientes em FA (Vardas et al., 2007). De acordo com as *Guidelines* americanas de 2008, a TRC é recomendação classe IIa (nível de evidência B) para doentes em FA com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 35\%$, QRS de duração $\geq 0,12$ segundos, em classe III NYHA ou classe IV ambulatorial (Epstein et al., 2008).

As informações acerca dos efeitos da TRC em pacientes com FA, ainda escassas e pouco coesas, são um assunto de interesse na saúde, colocando os decisores diante de um dilema ético na realização das intervenções, mas também de grande interesse na área económica. Assim, a presente metanálise teve como principal objetivo a síntese dos resultados de estudos anteriores que exploraram de forma rigorosa o impacto da TRC em insuficientes cardíacos em FA, fazendo a comparação com indivíduos em RS.

Esta revisão visa fornecer dados adicionais aos atualmente existentes na literatura e reforçar uma base científica para a orientação clínica destes doentes e para o planeamento e definição de políticas e programas a serem implementados neste subgrupo de pacientes. A adição de nova evidência científica é muito pertinente, dado o reduzido número de estudos realizados e o interesse crescente sobre a temática.

PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Capítulo I – A insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular

1. Insuficiência cardíaca

1.1. Definição e classificação

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa na qual o coração é incapaz de bombear o sangue de forma a satisfazer as necessidades metabólicas do organismo (Denolin, Kuhn, Krayenbuehl, Loogen, & Reale, 1983). Caracteriza-se por uma função cardíaca anormal, redução do débito cardíaco e aumento da pressão venosa, acompanhada de alterações moleculares que conduzem a uma deterioração miocárdica progressiva (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

De acordo com a *New York Heart Association* (NYHA), a IC pode classificar-se em quatro estádios consoante a gravidade dos sintomas e grau de comprometimento funcional (Tabela 1) (Association., 1994). Esta classificação é largamente utilizada na prática clínica.

Tabela 1. Classificação funcional da IC segundo a NYHA.

Classe NYHA	Definição/Sintomas
Classe I	Sem limitações da atividade física: o exercício físico habitual não provoca fadiga, dispneia ou palpitações.
Classe II	Limitação ligeira da atividade física: confortável em repouso mas a atividade habitual provoca fadiga, palpitações ou dispneia.
Classe III	Limitação marcada da atividade física: confortável em repouso mas uma atividade física inferior à habitual provoca sintomas.
Classe IV	Limitações severas: incapaz de efetuar qualquer tipo de atividade física sem desconforto; os sintomas estão presentes em repouso, com exacerbação com qualquer atividade física.

1.2. Aspetos epidemiológicos

A IC é um problema de saúde pública mundial que continua em crescimento, sobretudo nos países desenvolvidos (Hunt et al., 2009). Afeta mundialmente 23 milhões de pessoas, incluindo 5,8 milhões de europeus (Bui, Horwich, & Fonarow, 2011). De acordo com o estudo EPICA, a prevalência global estimada da IC em Portugal é de 4,36% em adultos com mais de 25 anos, com valores significativamente mais elevados nos grupos etários mais avançados: 13% entre 70-79 anos e 16% acima dos 80 (Ceia et al., 2002).

A incidência desta patologia é de 10 em 1000 indivíduos com idade superior a 65 anos. Por outro lado, aos 40 anos, o risco de desenvolver IC é de um para cinco, para ambos os sexos (Lloyd-Jones et al., 2002; Roger et al., 2012). Atinge com maior frequência o sexo masculino e a sua prevalência e incidência aumentam com a idade (Roger, et al., 2012).

As taxas de morbilidade e mortalidade por IC são elevadas. A mortalidade anual oscila entre os cinco e 20%, dependendo da sua gravidade, mesmo quando sob terapêutica adequada (Krishnan, Schuger, & Goldstein, 2002), e 50% dos doentes morre no espaço de 5 anos (Dickstein et al., 2008).

A IC é uma doença progressiva, com múltiplos episódios de descompensação, os quais constituem uma das causas mais frequentes de internamento hospitalar, muitas vezes prolongado. Neste sentido, esta doença constitui uma importante sobrecarga económica, com custos equivalente a 1-2% do orçamento anual para a saúde nos países desenvolvidos (Berry, Murdoch, & McMurray, 2001).

1.3. Caraterização fisiopatológica e etiopatogénica

A insuficiência cardíaca é uma doença de etiologia multifatorial, cuja patogénese assenta fundamentalmente em alterações estruturais, com implicações a nível da função contrátil e do relaxamento miocárdico, e em anomalias do sistema de condução cardíaco (Tabela 2) (Machado, Falcão, & Ravara, 2006; Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

Numa fase inicial, verificam-se mecanismos de adaptação que visam compensar a diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial. No entanto, a longo prazo, estes mecanismos tornam-se nocivos, provocando alterações estruturais, como a remodelagem ventricular, da função cardíaca e do sistema de condução, contribuindo para a progressão e autoagravamento desta patologia. Estes doentes exibem, frequentemente, um atraso da ativação e da contratilidade miocárdicas que conduzem à dessincronia ventricular (Machado, et al., 2006; Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

Tabela 2. Caracterização da insuficiência cardíaca.

Insuficiência Cardíaca		
Etiologia	Fatores de risco	<ul style="list-style-type: none"> - Idade - Sexo masculino - Doença cardíaca isquémica - Hipertensão arterial - Diabetes <i>Mellitus</i> - Hipertrofia ventricular esquerda - Doença valvular cardíaca - Obesidade
	Causas principais	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensão arterial - Doença cardíaca isquémica - Doença cardíaca valvular - Cardiomiopatias - Quimioterapia - Abuso do álcool - Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Fisiopatologia	Diminuição do débito cardíaco	<u>- Mecanismos compensatórios/Resposta adaptativa:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento da frequência cardíaca - Vasoconstrição - Retenção de água e sódio - Aumento do inotropismo - Hipertrofia com <i>remodeling</i>
	Diminuição da pressão arterial	
Patologia	Disfunção contrátil	
	Perturbação do sistema de condução	<ul style="list-style-type: none"> - Arritmias - Dessincronia intraventricular, interventricular (QRS alargado)
	<i>Remodeling</i> ventricular	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatação progressiva - Hipertrofia - Aumento da fibrose intersticial - Perda de cardiomiócitos - Disfunção ventricular

1.4. Opções terapêuticas

Os atuais tratamentos para a insuficiência cardíaca baseiam-se na terapêutica farmacológica, na revascularização cirúrgica nos casos de etiologia isquêmica, na implantação de dispositivos de ressincronização em casos de dessincronia marcada na contratilidade ventricular esquerda e, em última linha, na transplantação cardíaca na IC refratária à terapêutica máxima otimizada. A terapêutica farmacológica tem permanecido como opção única de tratamento para muitos indivíduos, embora com benefícios clínicos e prognóstico frequentemente insatisfatórios. As terapias de substituição cardíaca (transplante; dispositivos de assistência ventricular e coração artificial) abrangem um número restrito de doentes pelo pequeno número de dadores de órgãos e pela complexidade dos procedimentos cirúrgicos. A revascularização miocárdica está associada a um nível elevado de morbidade e mortalidade em doentes com compromisso severo da função ventricular esquerda (Krishnan, et al., 2002), apesar dos benefícios inequívocos em casos selecionados (Dickstein et al., 2010; Hunt, et al., 2009). Assim, a terapia de ressincronização cardíaca em doentes devidamente selecionados é cada vez mais utilizada, existindo evidência científica dos seus benefícios. Entre os seus efeitos encontram-se a redução da mortalidade total e das hospitalizações, melhoria sintomática e da qualidade de vida, aumento do desempenho hemodinâmico e da sobrevida (Adabag, Roukoz, Anand, & Moss, 2011; McAlister et al., 2004; Rivero-Ayerza et al., 2006).

2. Insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular

A associação entre IC e FA está bem descrita. São ambas significativamente prevalentes na população, mais frequentes em idades avançadas, apresentam fatores de risco em comum, como cardiopatia isquêmica, hipertensão arterial e doença cardíaca valvular, e associam-se a aumento de mortalidade (Lubitz, Benjamin, & Ellinor, 2010; Maisel & Stevenson, 2003; Seiler & Stevenson, 2010). Estas patologias coexistem frequentemente e uma predispõe à outra. Especificamente, a IC promove o *remodeling*

auricular caracterizado por alterações anatómicas e estruturais, incluindo dilatação auricular, regiões de baixa voltagem e zonas de fibrose, as quais contribuem para o desenvolvimento e perpetuação da FA (Sanders et al., 2003; Seiler & Stevenson, 2010). Por outro lado, a FA está associada à perda da contração auricular, dessincronia auriculoventricular e a resposta ventricular rápida e irregular (Puglisi et al., 2008), a qual pode levar a disfunção sistólica do VE, condição designada por taquicardiomiopatia (Heist & Ruskin, 2006; Melenovsky et al., 2005), e agravamento da IC. Além disso, as inter-relações entre a IC e FA podem constituir um ciclo vicioso, com a IC a promover a FA e a FA a agravar a IC (Neuberger et al., 2007).

A fibrilhação auricular é a arritmia mais comum na IC (Dickstein, et al., 2008), afetando cerca de 10% a 15% dos doentes em classe funcional II e III da New York Heart Association (NYHA), e 50% daqueles em classe IV (Maisel & Stevenson, 2003; Neuberger, et al., 2007; Savelieva & John Camm, 2004).

Na sua forma permanente, está presente em 10% a 30% dos doentes com IC (Kamath & Steinberg, 2009; Wo, Chang, Chen, & Wang, 2011). Dados do estudo Framingham revelam que o desenvolvimento de FA em doentes com IC se associa a aumento de mortalidade, e o mesmo sucede em doentes com FA que desenvolvem IC (T. J. Wang, et al., 2003).

De referir ainda que o aparecimento desta arritmia em doentes com IC aumenta o risco de complicações tromboembólicas (Dickstein, et al., 2008).

A conduta nos doentes com IC e FA visa três objetivos principais: controlo da frequência cardíaca, correção da perturbação do ritmo em casos selecionados e prevenção do tromboembolismo em todos os doentes (Dickstein, et al., 2010).

Capítulo II – A Terapia de Ressincronização Cardíaca

1. Recomendações internacionais

A terapia de ressincronização cardíaca, também conhecida como pacing biventricular, foi introduzida na prática clínica na década de 90 (Acena, Regoli, & Auricchio, 2012; Auricchio & Regoli, 2011) e tem emergido como uma importante modalidade terapêutica para pacientes com IC refratária à terapêutica farmacológica (Jeevanantham, Daubert, & Zareba, 2009; Kamath & Steinberg, 2009). O objetivo da TRC é sincronizar a contração auriculoventricular, inter e intraventricular, quando existe evidência de dessincronia eletromecânica (Cuculich & Joseph, 2011; Padeletti et al., 2004).

As Recomendações internacionais propõem a TRC como indicação de classe I com nível de evidência A para os indivíduos com IC crônica, disfunção ventricular esquerda (FEVE \leq 35%), ritmo sinusal, classe funcional III-IV da NYHA e duração do QRS $>$ 120 ms, tratados de forma otimizada com terapêutica farmacológica (Dickstein, et al., 2010; Epstein, et al., 2008; Vardas, et al., 2007). A metanálise de Rivero-Ayerza e colegas (Rivero-Ayerza, et al., 2006), publicada em 2006, a de Wells e colaboradores (Wells et al., 2011) recentemente publicada, e diversos estudos, incluindo o MIRACLE (Young et al., 2003), o CARE-HF (J. Cleland, Calvert, Verboven, & Freemantle, 2009; J. G. Cleland et al., 2005; Young, et al., 2003), o COMPANION (Bristow et al., 2004), confirmaram os benefícios do pacing biventricular. São eles: melhoria sintomática, na qualidade de vida, classe da NYHA, capacidade de exercício, função ventricular esquerda, regurgitação mitral, remodelagem reversa e redução do número de hospitalizações por IC e da mortalidade (Abraham et al., 2002; Auricchio et al., 2002; Bristow, et al., 2004; Cazeau et al., 2001; J. G. Cleland, et al., 2005; S. L. Higgins et al., 2003; Padeletti, et al., 2004; St John Sutton et al., 2003; Young, et al., 2003; Yu et al., 2005). Segundo Rivero-Ayerza, a TRC não afeta a morte súbita cardíaca (Rivero-Ayerza, et al., 2006).

2. TRC em doentes com FA

Apesar do elevado número de doentes com IC e FA concomitantes e da elevada prevalência da FA em doentes que recebem TRC na Europa (cerca de 23%) (Dickstein et al., 2009), a viabilidade e a eficácia da TRC nestes indivíduos foram avaliadas apenas por alguns autores, através de estudos observacionais e um ensaio clínico controlado e randomizado, apresentando resultados divergentes. Assim, o efeito a longo prazo da TRC em doentes com FA permanece um assunto em debate.

O pacing biventricular foi inicialmente estudado em pacientes com FA permanente num estudo hemodinâmico a curto prazo, que revelou uma melhoria hemodinâmica significativa durante a estimulação ventricular (Etienne et al., 1999). Seguiram-se pequenos estudos observacionais, nos quais os pacientes em FA e RS apresentaram melhoria semelhante da função ventricular esquerda, capacidade de exercício e qualidade de vida, e diminuição da classe NYHA (Delnoy et al., 2007; Leclercq et al., 2000; Molhoek et al., 2004).

Um grande estudo observacional prospetivo realizado por Gasparini et al, descreveu um follow-up médio de 25 meses de mais de 600 doentes com pacing biventricular, dos quais 162 tinham FA permanente. Estes mostraram resultados semelhantes aos pacientes em RS (Gasparini, Auricchio, et al., 2006).

Estes achados foram ainda corroborados num estudo observacional prospetivo envolvendo 263 doentes submetidos a TRC (Delnoy, et al., 2007). Este demonstrou que, ao fim de 12 meses, a classe NYHA, a distância na prova de marcha de 6 minutos (PM6), a qualidade de vida, a fração de ejeção, a regurgitação mitral, a taxa de hospitalização e a mortalidade total melhoraram significativamente e de forma semelhante nos 96 (37%) doentes em FA e nos 167 (67%) em ritmo sinusal. No entanto, entre os pacientes com FA crónica, 22% foram submetidos a ablação da junção AV e, ao fim de 12 meses, cerca de 25% destes doentes estavam em ritmo sinusal. De acordo com os autores deste estudo, a FA crónica não deve ser considerada uma contraindicação para TRC. Um estudo de Ferreira e colaboradores confirma e apoia estes resultados (Ferreira et al., 2008).

Khadjooi et al estudaram 295 pacientes (209 em ritmo sinusal, 66 em FA permanente, e 20 com FA paroxística) submetidos à TRC sem ablação nodal AV. Os grupos apresentaram resultados semelhantes na mortalidade e na morbidade. Ocorreram melhorias significativas na classe funcional, fração de ejeção, teste de caminhada dos 6 minutos e qualidade de vida. Verificaram-se também reduções nos volumes telesistólico e telediastólico do VE (Khadjooi et al., 2008). Resultados semelhantes foram obtidos por Kiès et al e Wo et al (Kiès et al., 2006; Wo, et al., 2011).

Um outro estudo mostrou existir uma resposta clínica à TRC semelhante entre doentes com FA e RS, verificando-se melhorias significativas quanto à classe NYHA, qualidade de vida, teste de marcha de 6 minutos e taxa de sobrevivência, apesar de o número de *responders* ser inferior no subgrupo com FA. De salientar que 17 dos 30 indivíduos com FA foram sujeitos a ablação do nódulo AV (Molhoek, et al., 2004).

O MUSTIC-AF, único ensaio clínico aleatorizado e controlado que estudou esta problemática, avaliou 67 pacientes em RS e 64 em FA, dos quais apenas 37 completaram ambas as fases de *follow-up*, limitando o poder do estudo. Verificou existirem melhorias semelhantes entre os pacientes em FA e RS, no que diz respeito ao teste de caminhada dos 6 minutos, VO₂ máximo, fração de ejeção, classe NYHA e qualidade de vida. Este estudo observou ainda similar redução da regurgitação mitral, das dimensões do VE e das hospitalizações por IC (Linde et al., 2002). É de referir que todos os doentes incluídos pelos autores apresentavam frequência ventricular controlada espontaneamente ou induzida através de ablação nodal AV, tratando-se de um grupo de pacientes com elevado grau de captura biventricular ($\geq 85\%$). O elevado número de *dropouts* limitam o poder estatístico deste estudo.

Um estudo recente verificou melhorias ecocardiográficas e clínicas semelhantes entre os indivíduos em RS e em FA. No entanto, a mortalidade foi superior nos indivíduos com FA comparativamente aos indivíduos em RS (12% vs 7%) (Luedorff et al., 2011). A fração de ejeção e a taxa de resposta clínica e ecocardiográfica à TRC foram semelhantes entre indivíduos em RS e em FA, de acordo com a análise de Wo et al (Wo, et al., 2011). Também em 2011, um estudo observou melhorias clínicas e ecocardiográficas semelhantes entre indivíduos em RS e FA, enquanto que o risco de morte ou necessidade de transplantação cardíaca foi superior nos indivíduos em FA (Wilton et al., 2011).

Em estudos realizados em 2008 e 2012, Tolosana e colegas, não encontraram diferenças entre os doentes com FA e RS no que diz respeito à qualidade de vida, distância no teste de marcha, número de respondedores à terapia e remodelagem ventricular. No entanto, em ambos os estudos, a mortalidade por IC foi mais elevada nos pacientes com FA (Tolosana et al., 2012; Tolosana et al., 2008).

O efeito da ressincronização cardíaca no *remodeling* reverso em doentes com FA foi mostrado por Kiés e colegas, assim como por Linde et al e Cleland et al, pela observação da redução nos volumes telesistólico e telediastólico do VE (J. G. Cleland, et al., 2005; Kiès, et al., 2006; Linde, et al., 2002). As bases moleculares para estas alterações mecânicas não estão bem estabelecidas. Existe alguma evidência de que a ressincronização possa reduzir o volume de colagénio no interstício, os níveis circulantes de citocinas (TNF alfa) e a apoptose, contrariando assim a remodelagem ventricular (Fonseca, 2008).

Uma metanálise de Upadhyay e colegas analisou os resultados dos principais estudos acerca de TRC em indivíduos com FA e RS. Foram incluídos quatro estudos observacionais e um ensaio clínico aleatorizado, perfazendo um total de 1164 indivíduos. Esta síntese revelou que ambos os grupos beneficiaram da TRC e apresentaram taxas de mortalidade semelhantes. A classe NYHA melhorou de forma semelhante em ambos os grupos, enquanto que os doentes em FA apresentaram um aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior ao do grupo de comparação. Já a distância percorrida na prova de marcha de seis minutos e a qualidade de vida foram superiores nos indivíduos em RS. Este trabalho sugeriu também que os doentes com FA podem beneficiar da TRC (Upadhyay, et al., 2008).

Em julho de 2011, Wilton e colaboradores, incluíram 23 estudos numa revisão sistemática e metanálise, constatando que a FA está associada a uma atenuação na resposta clínica à TRC e a um aumento do risco de morte por qualquer causa. Os autores reportaram que o grupo com FA apresentou uma taxa de não respondedores e de mortalidade significativamente mais elevadas relativamente ao grupo de doentes em ritmo sinusal. Não existiram diferenças entre os grupos quanto à fração de ejeção. Verificaram-se melhorias na qualidade de vida e na prova de marcha de 6 minutos em ambos os grupos, apesar de serem mais ligeiras no grupo em FA. Por outro lado,

sugeriram que a ablação do nódulo AV tende a melhorar os resultados nestes doentes (Wilton, Leung, Ghali, Faris, & Exner, 2011).

Um largo estudo randomizado ao comparar o efeito do ressincronizador cardíaco com desfibrilhador (CRT-D) e do cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) em doentes com FA permanente não encontrou diferenças na mortalidade cardiovascular, hospitalização por IC, prova de marcha dos 6 minutos, qualidade de vida e complicações perioperatórias (Healey et al., 2012).

Em 2008, a *American Heart Association*, *American College of Cardiology* e *Heart Rhythm Society*, publicaram umas recomendações que suportam a utilização da TRC em indivíduos com FA e IC crónica (classe NYHA III ou IV), fração de ejeção igual ou inferior a 35% e QRS com duração igual ou superior a 120 ms (recomendação classe IIa, com nível de evidência B) (Epstein, et al., 2008).

As mais recentes guidelines europeias para o diagnóstico e tratamento da IC crónica, recomendam a ablação nodal AV em doentes com FA permanente tratados com TRC (recomendação classe IIa, nível de evidência B), enquanto a indicação da TRC sem ablação AV está reservada aos pacientes com FA com frequência ventricular baixa e captura ventricular completa $\geq 95\%$ (classe IIa, nível de evidência C) (Dickstein, et al., 2010; Tracy et al., 2012).

2.1. O papel da ablação auriculoventricular

Acredita-se que é necessária uma estimulação biventricular eficaz para assegurar uma resposta otimizada da TRC, maximizando o benefício clínico e melhorando o prognóstico dos doentes com FA permanente e TRC (Ferreira, et al., 2008; Steinberg, 2006). Nestes indivíduos, ocorre interferência do ritmo intrínseco com a estimulação biventricular, resultando em batimentos de fusão e pseudo-fusão, o que impossibilita a sincronização auriculoventricular e dificulta uma estimulação biventricular frequente e eficaz (Wilton, Kavanagh, et al., 2011). Assim, a ressincronização com captura biventricular consistente, um pré-requisito para os benefícios da TRC, é muitas vezes difícil de obter nestes doentes (Bartunek & Vanderheyden, 2008).

O controlo adequado da frequência ventricular pode ser obtido através da terapêutica farmacológica ou de ablação do nódulo AV (Bhatia, Bhatia, Dhindsa, & Virk, 2003). A ablação nodal AV é um procedimento eficaz pela criação de um bloqueio cardíaco completo e regularização do ritmo através de pacing permanente. Esta abordagem proporciona a captura de pacing biventricular eficaz, cujo indicador é a percentagem de estimulação biventricular (Kamath & Steinberg, 2009). Na maioria das publicações, um valor acima dos 85% é o standard para a captura biventricular completa. Dois estudos recentes, de Koplan e Hayes, sugerem um *cut-off* de pacing biventricular > 92% e > 98%, respetivamente, como critério para atingir a resposta máxima à TRC (Hayes et al., 2011; Koplan et al., 2009). Neste sentido, uma das principais vantagens da ablação nodal AV é a captura biventricular ocorrer em virtualmente 100% do tempo (Szili-Torok, Mihalcz, & Jordaens, 2008).

Estudos observacionais têm investigado os efeitos agudos e a curto prazo da ablação AV em pacientes com IC e FA tratados com TRC e demonstraram um aumento na função sistólica global do VE, redução da regurgitação mitral e aumento da capacidade de exercício (Garrigue et al., 2003; Hay et al., 2004; Puggioni et al., 2004); outros têm avaliado os efeitos crónicos da TRC neste subgrupo de pacientes, reportando melhorias na classe NYHA, capacidade de exercício e função ventricular esquerda (Gasparini, Auricchio, et al., 2006; Leclercq et al., 2002; Leon et al., 2002; Linde, et al., 2002; Molhoek, et al., 2004).

Dois estudos prospetivos compararam o pacing ventricular direito com o pacing ventricular esquerdo e/ou pacing biventricular em pacientes submetidos a ablação AV para o tratamento de FA com frequências ventriculares rápidas. Os resultados do estudo OPSITE mostraram que a estimulação biventricular ou estimulação ventricular esquerda não têm efeito ou têm efeito modesto na qualidade de vida e na capacidade de exercício (Brignole et al., 2005). O PAVE foi o primeiro a demonstrar o benefício da ablação AV seguida de pacing biventricular em pacientes com FA. Este demonstrou que, ao fim de 6 meses, estes pacientes apresentaram melhoria significativa na fração de ejeção e na distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, comparativamente aos pacientes sem ablação nodal AV (Doshi et al., 2005). De acordo com estes achados, Leon et al. estudaram o efeito do pacing biventricular em 20 pacientes com FA, ablação nodal auriculoventricular prévia e pacing ventricular direito crónico. Aos 3-6 meses de *follow-up* verificaram-se melhorias na classe funcional da NYHA (29%, $p < 0,001$), na FEVE

(44%, $p < 0,001$), na qualidade de vida (33%, $p < 0,01$) e redução no número de hospitalizações (81%, $p < 0,001$) (Leon, et al., 2002). Molhoek e colegas verificaram que o número de pacientes em FA que responderam clinicamente à TRC foi superior naqueles sujeitos a ablação auriculoventricular (71%) comparativamente aos não ablacionados (54%) (Molhoek, et al., 2004).

A estratégia combinada da TRC com ablação parece ser superior à TRC com controle farmacológico da frequência cardíaca. Gasparini et al. compararam a eficácia da TRC num grupo de doentes com FA sujeitos a ablação ($n = 114$), um grupo com FA cuja frequência ventricular foi controlada por fármacos ($n = 48$) e em indivíduos em ritmo sinusal ($n = 511$). Constataram que, naqueles em FA permanente, apenas os que realizaram ablação nodal AV apresentaram melhoria significativa na FE, volume telesistólico do ventrículo esquerdo, *remodeling* reverso, classe NYHA e capacidade de exercício. Estes benefícios foram semelhantes aos observados nos pacientes em RS. A proporção de *responders* ao fim de 2 meses foi significativamente maior no grupo com ablação, relativamente aos não ablacionados (Gasparini, Auricchio, et al., 2006). O mesmo autor avaliou a mortalidade e hospitalização num *follow-up* médio de 34 meses de 1285 pacientes, 243 com FA. Neste grupo, a mortalidade cardíaca e total foram semelhantes aos pacientes em ritmo sinusal. Contudo, a mortalidade por qualquer causa foi significativamente inferior nos pacientes em FA com ablação nodal AV comparando com o grupo tratado farmacologicamente. Estes dados sugerem que os pacientes com FA podem beneficiar com a estratégia da ablação e pacing (Gasparini et al., 2008). O trabalho de Ferreira e colegas comparou três grupos de pacientes: em RS ($n = 78$), em FA com ablação ($n = 26$) e em FA sem ablação ($n = 27$). A classe NYHA melhorou de igual forma nos grupos em estudo. Todavia, a proporção de respondedores à terapêutica foi significativamente inferior nos doentes sem ablação (52 vs 79% em ritmo sinusal e 85% em FA com ablação). A FA sem ablação foi associada ao aumento do risco de mortalidade em cinco vezes e do risco de hospitalização por IC em seis vezes nos primeiros 12 meses, quando comparada com as restantes estratégias. Os autores concluíram que os pacientes em FA tratados com pacing biventricular apresentam sobrevida semelhante aos pacientes em ritmo sinusal, desde que seja realizada ablação nodal AV (Ferreira, et al., 2008).

Dong e colegas, centrando-se no impacto da ablação nodal AV, demonstraram que esta abordagem proporciona uma melhoria na classe NYHA e na sobrevida, quando

comparada com pacientes submetidos apenas à terapêutica farmacológica, constatando que a ablação do nó AV é um preditor independente de diminuição da mortalidade total (Dong et al., 2010).

Por outro lado, alguns estudos têm sugerido que a ablação nodal AV não é um pré-requisito para a TRC (Khadjooi, et al., 2008; Schütte, Lüdorff, Grove, Kranig, & Thale, 2009; Tolosana, et al., 2008). Khadjooi e colegas verificaram prognóstico e benefícios sintomáticos semelhantes entre os pacientes em RS e em FA, mesmo sem ablação (Delnoy, et al., 2007; Khadjooi, et al., 2008). Schutte et al compararam 64 doentes em RS com 27 indivíduos em FA sem ablação nodal AV e nove com ablação, demonstrando melhorias semelhantes da função ventricular esquerda e capacidade funcional em todos os grupos. Outro estudo desenvolvido por Tolosana e a sua equipa sugeriu similaridade em termos de mortalidade, grau de *remodeling* reverso, melhoria funcional e número de *responders* à terapia de ressincronização entre pacientes com e sem ablação. Estes estudos constataram que os pacientes com FA beneficiam da TRC sem a necessidade de ablacionar a junção AV. No entanto, nestes estudos, o controlo da frequência foi conseguido através de agentes farmacológicos.

Em 2012, Ganesan et al publicaram uma metanálise acerca do papel da ablação AV na ressincronização cardíaca em pacientes com IC e FA. Os achados mais importantes deste trabalho foram a redução da mortalidade cardiovascular e total e a melhoria na classe NYHA conferidas pela ablação AV (Ganesan et al., 2012).

As *guidelines* de orientação da ESC para FA recomendam o pacing biventricular após ablação nodal AV, mesmo em doentes com IC ligeira e/ou com depressão ligeira da função ventricular esquerda ($FEVE < 45\%$), independentemente da duração do QRS (Camm, et al., 2010).

Estão em curso ensaios clínicos randomizados sobre esta questão: PAF-HEFT: *Permanent Atrial Fibrillation in Heart Failure Trial*, que tem como objetivo comparar a eficácia da TRC em pacientes com IC e FA, incluindo grupos com ablação do nódulo AV, sem ablação e em RS (Perings); PACIFIC: *Pacing and AV Node Ablation Compared to Drug Therapy in Symptomatic Elderly Patients With Atrial Fibrillation Clinical Trial – Pilot Study*, que pretende determinar se a ablação nodal AV com TRC reduz a mortalidade e as hospitalizações quando comparada ao tratamento medicamentoso convencional, em pacientes com FA (Shen). O AVERT-AF: AVJ

Ablation Followed by Resynchronization Therapy in Patients With CHF and AF tem como objetivo demonstrar a superioridade da ablação em relação ao tratamento farmacológico, em indivíduos com FA crônica, IC e depressão da função ventricular sujeitos a estimulação biventricular (Hamdan et al., 2006).

Em suma, os estudos sobre esta questão envolvem um número reduzido de doentes e a maioria são observacionais, apresentando resultados controversos e, em alguns casos, contraditórios. Alguns estudos indicam a ablação do nódulo AV como pré-requisito para a redução da mortalidade em doentes com FA e TRC, enquanto outros sugerem que aquele procedimento eletrofisiológico não influencia o prognóstico destes doentes e o potencial benefício da ressincronização ventricular esquerda.

A ablação nodal AV é considerada um procedimento seguro, porém tem potenciais efeitos adversos (Bartunek & Vanderheyden, 2008). As limitações à ablação incluem: a persistente necessidade de anticoagulação, a perda da sincronia AV (Lo & Obel, 2011) e a dependência de pacemaker do doente (Rubenstein & Roth, 2011). Dada a elevada percentagem de não respondedores à terapia de ressincronização cardíaca, a impossibilidade de reversão a RS e a total dependência de pacemaker que resulta da ablação, poderá questionar-se se é clínica ou eticamente aceitável realizar este procedimento em todos os doentes com FA. Deste modo, previamente à implementação rotineira desta estratégia, são necessários resultados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados para esclarecer estas questões.

PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

I – Conceptualização do Estudo

O objetivo geral da metanálise foi fazer uma síntese concisa da melhor evidência científica disponível de forma a compreender o impacto da TRC em doentes com IC em FA, comparando com doentes em RS.

Foram objetivos específicos os seguintes:

- estudar a mortalidade por todas as causas e cardiovascular;
- analisar o número de não respondedores à TRC;
- comparar o número de hospitalizações por IC;
- avaliar os efeitos da TRC na morbilidade, avaliando a classe NYHA, duração do QRS, distância percorrida na prova de marcha dos 6 minutos, qualidade de vida e parâmetros ecocardiográficos (fração de ejeção, dimensões e volumes do VE);
- compreender a influência da ablação da junção AV nos *outcomes* anteriores em doentes com FA.

O único estudo randomizado e alguns estudos observacionais realizados nesta área sugerem eventual benefício da TRC em doentes com FA, porém não é claro se, e em que grau, a CRT fornece benefício a longo prazo para os pacientes com FA e IC. Além disso, a potencial necessidade de obtenção de controlo da frequência cardíaca com ablação nodal AV para alcançar a eficácia desta terapia na FA é ainda um tema controverso. Enquanto não for obtido um consenso geral na indicação para TRC em pacientes com FA, esta permanecerá uma matéria em discussão.

Assim, o tema escolhido prende-se não só com a ausência de consenso da literatura acerca do tema, mas também com a atualidade e pertinência que caracterizam as questões que se relacionam com as doenças crónicas, nomeadamente o tratamento.

Pretende-se de forma sucinta e sistematizada fundamentar a utilização da TRC, de forma a poder futuramente selecionar de forma mais criteriosa os doentes com maior

probabilidade de responderem favoravelmente à terapêutica em causa ou que maior benefício dela poderão retirar.

Desta forma, esta metanálise poderá eventualmente contribuir para o desenvolvimento de normas de orientação clínica, criando uma síntese do conjunto de resultados encontrados, que contribuirá para uma prática de excelência com base na melhor e mais recente evidência científica.

II – Material e Métodos

1. Estratégia de Pesquisa

Os estudos foram identificados pela pesquisa com recurso às bases de dados eletrônicas PubMed, B-On, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e pesquisa manual em resumos de revistas ou de congressos. A estratégia de pesquisa utilizada incluiu as seguintes palavras-chave, isoladas ou em combinação: *“atrial fibrillation”*, *“heart failure”*, *“congestive heart failure”*, *“congestive cardiac failure”*, *“chronic heart failure”*, *“chronic cardiac failure”*, *“resynchronization therapy”*, *“cardiac resynchronization therapy”*, *“cardiac resynchronization”*, *“heart resynchronization”*, *“artificial biventricular pacemaker”*, *“biventricular pacemaker”*, *“biventricular pacing”*, *“biv”*, *“dual-chamber pacing”*, *“dual-chamber pacemaker”*, *“atrioventricular node ablation”*, *“atrioventricular junction ablation”*, *“ablation pacing”*, *“ablation techniques”*, *“ablation”*, *“AV nodal ablation”*, *“AVJ ablation”*. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para combinar os termos. A fim de evitar a perda de estudos que eventualmente tivessem a descrição dos resultados de interesse apenas no artigo completo, não foram colocadas palavras referentes aos desfechos de interesse.

Foram considerados para inclusão estudos realizados em seres humanos, publicados e não publicados, escritos em Inglês ou Português, até novembro de 2012. Além disso, foram realizadas pesquisas em referências bibliográficas de estudos selecionados.

2. Seleção e avaliação da qualidade dos estudos

Os estudos relevantes foram identificados em três etapas. Inicialmente, foram avaliados os títulos dos artigos obtidos utilizando a estratégia de pesquisa, através dos quais se excluíram alguns. Numa segunda fase, através do resumo, um investigador fez a seleção

dos artigos que se enquadravam no objetivo do estudo. Os artigos que pareceram preencher os critérios para a sua inclusão foram obtidos. Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão, quanto ao tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenção, dois investigadores analisaram independentemente as publicações completas, selecionando os artigos a incluir na metanálise. Estudos com critérios de inclusão pouco claros foram excluídos. Na dúvida sobre a inclusão ou não de um estudo numa das fases, a decisão foi tomada na fase seguinte. As discordâncias foram resolvidas através de consenso.

O processo de avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizado através de uma *checklist* desenvolvida pelos revisores (Anexo I). Este instrumento permitiu analisar um conjunto de aspetos que envolvem o método, participantes, intervenção e desfechos clínicos, que influenciam a validade interna dos estudos, de modo a minimizar os viéses. Um estudo possui validade interna quando as diferenças detetadas entre grupos são atribuídas ao tratamento em estudo e não a outra causa. Neste caso, os resultados podem ser extrapolados para a população-alvo do estudo.

A validade externa diz respeito à possibilidade de se generalizarem os resultados da amostra estudada para outras amostras além da população-alvo do estudo. Envolve variações de doentes, de fatores de gravidade e variações étnico-culturais. A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções, da metodologia e dos desfechos estudados.

3. Extração de dados

A qualidade e elegibilidade dos artigos foram analisadas por um investigador e confirmados por outro, procedendo conjuntamente à seleção dos estudos. Decisões finais acerca da inclusão e exclusão dos estudos foram resolvidas por consenso. Todos os textos, tabelas e figuras foram revistos para extração de dados. De cada estudo, foram analisados e extraídos dados relativos a: características da população estudada, desenho do estudo, critérios metodológicos, intervenções, desfechos de interesse e resultados. Em alguns casos, foram considerados dois estudos do mesmo autor, uma vez que

possuíam amostras diferentes (Tolosana 2008 e Tolosana 2012) ou, ainda que existisse sobreposição de doentes, analisavam diferentes *outcomes* (Gasparini 2006 e 2008). Os estudos que não preencheram os critérios de inclusão da metanálise foram excluídos.

Foram recolhidos dados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos de coorte que avaliaram os efeitos da TRC em pacientes com IC, comparando um grupo de indivíduos com FA e outro em RS.

A avaliação dos resultados da TRC foi efetuada através da realização de ecocardiograma (FEVE, diâmetros e volumes), eletrocardiograma (duração do QRS) e avaliação da capacidade funcional (classe NYHA, prova de marcha dos 6 minutos) e questionário *Minnesota Living With Heart Failure* (avaliação da qualidade de vida). Os dados colhidos incluem ainda: número de pacientes com FA e RS, mortalidade (por todas as causas e por causa cardíaca), hospitalização por IC e número de não respondedores.

4. Critérios de inclusão e exclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) Desenho de estudo: ensaios clínicos controlados aleatorizados e estudos de coorte;
- b) Participantes: indivíduos com o diagnóstico de IC, em classe NYHA II-IV, com disfunção sistólica do VE (FEVE \leq 35%), em FA ou RS;
- c) Metodologia: comparação entre indivíduos em FA e RS;
- d) Intervenção: dispositivo de ressincronização cardíaca, com terapia de pacing (CRT-P) ou desfibrilhatória (CRT-D);
- e) Resultados de interesse: mortalidade total, mortalidade cardiovascular, hospitalização por IC, *non-responders* à terapia, qualidade de vida e alterações nos parâmetros funcionais;
- f) *Follow-up* \geq 6 meses;

g) Estudos originais.

Concomitantemente, consideraram-se como critérios de exclusão:

- a) Estudos que não apresentassem em separado os resultados dos grupos em FA e em RS;
- b) *Follow-up* < 6 meses;
- c) Artigos que não registassem nenhum dos eventos de mortalidade ou morbidade;
- d) Artigos que não cumprissem os critérios anteriormente referidos.

5. Desfechos clínicos

O *endpoint* primário foi a mortalidade por todas as causas. Os *outcomes* secundários incluíram a mortalidade cardiovascular, as hospitalizações por IC, ausência de resposta à TRC, alterações funcionais (FEVE, diâmetro e volume das cavidades, duração do teste de caminhada dos 6 min), qualidade de vida e classe funcional da NYHA.

6. Análise estatística

A análise estatística dos dados recolhidos teve por base o software estatístico *Review Manager* (RevMan), versão 5.1.

Nos desfechos clínicos dicotómicos obteve-se o cálculo global da estimativa do efeito do tratamento, o *odds ratio* (OR) com o respetivo intervalo de confiança, com nível de significância de 95%. A análise de desfechos expressos como variáveis contínuas foi qualitativa.

Calculou-se o peso (*weight*) atribuído a cada estudo. Foi também realizado o teste para o efeito geral (Z), com respectivo valor de significância (p), juntamente com a estimativa do efeito e intervalo de confiança de 95%, para o efeito geral.

A heterogeneidade estatística foi quantificada através do teste Cochran Qui-Quadrado (χ^2), com a apresentação dos respectivos graus de liberdade (df) e do valor de p . Para avaliar a extensão da inconsistência entre os resultados dos estudos foi utilizado a estatística I^2 . Quando I^2 apresentou valor superior a 25%, 50% e 75%, considerou-se que existia heterogeneidade pequena, moderada ou grande, respectivamente (J. P. Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). Utilizou-se o modelo de efeito aleatório para a estimativa do efeito do tratamento.

As razões para a heterogenia dos estudos incluídos foram exploradas usando diversas análises de sensibilidade. As diferentes estratégias incluíram: alteração de critérios de inclusão dos estudos conforme suas características metodológicas; exclusão de estudos que apresentaram alguma ambiguidade nos seus critérios de inclusão; exclusão de artigos não publicados; reavaliação dos dados utilizando métodos estatísticos diferentes, nomeadamente o cálculo do risco relativo (RR) ao invés da razão de chances (*odds ratio*), tanto com cálculo por efeitos fixos como randômicos. Estas múltiplas análises foram realizadas para procurar identificar se a modificação de alguns critérios é suficiente para modificar o resultado combinado e, assim, avaliar o grau de confiança dos resultados da metanálise.

A existência de viés de publicação foi analisada através do gráfico de funil (*funnel plot*). A aplicação deste gráfico auxilia na identificação de assimetrias e de heterogeneidades que uma vez identificadas devem ser exploradas. Na ausência de viés a dispersão dos pontos é semelhante a uma pirâmide simétrica. Se existir assimetria do gráfico sugere que existiu viés de publicação dos estudos selecionados.

Para efeitos de análise, foi sempre tomado como nível de significância o valor $p < 0,05$.

III – Resultados

Resultados da pesquisa

A pesquisa resultou na identificação de 470 artigos de potencial interesse. A primeira etapa de seleção pelos títulos excluiu 365 artigos. Dos 105 estudos considerados, foram excluídos 75 artigos através da revisão dos resumos. O texto completo das restantes 30 publicações foi examinado com mais detalhe. Constatou-se que 11 não preenchiam os critérios de inclusão. Os restantes 19 estudos foram incluídos nesta metanálise (Fig.1).

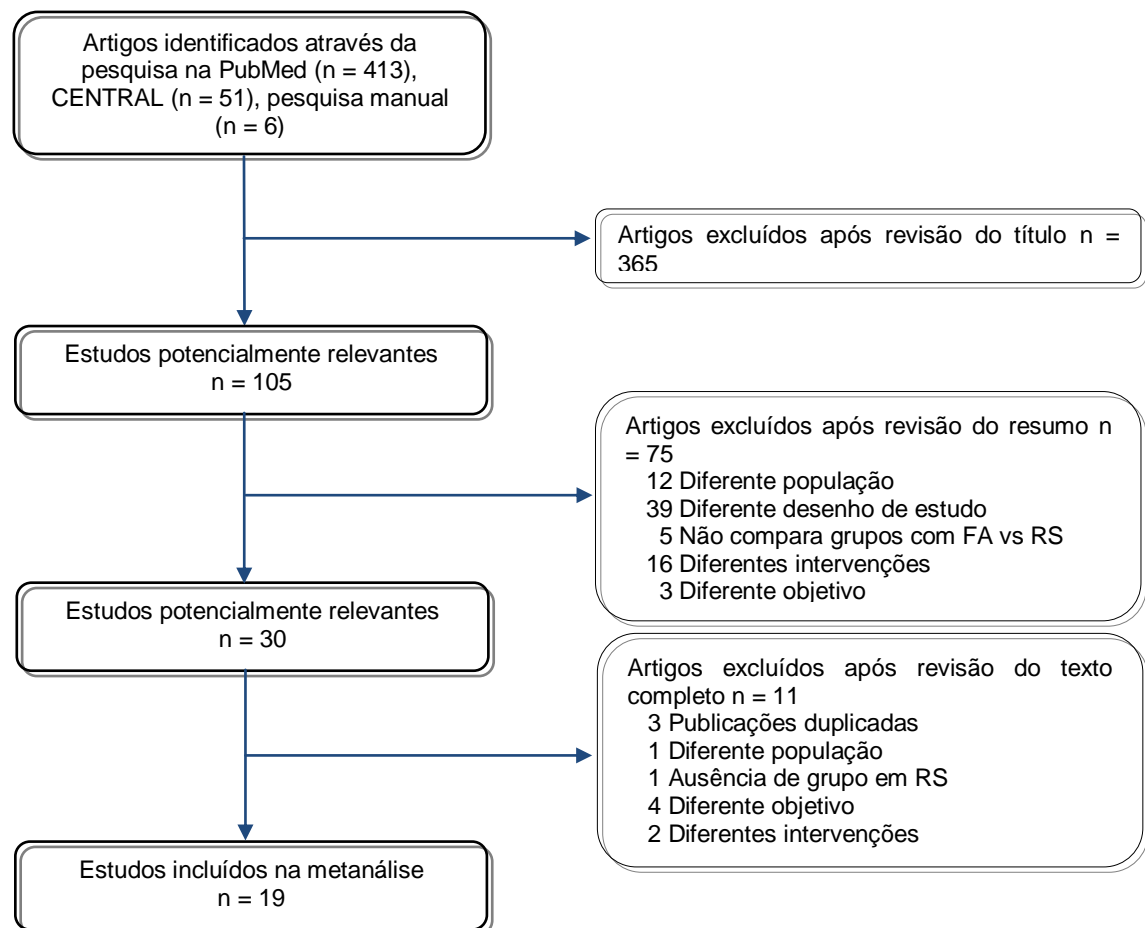


Fig. 1. Diagrama de fluxo da seleção dos artigos.

O tamanho dos estudos variou consideravelmente, desde pequenas amostras (Leclercq 2002 e Molhoek 2004) a amostras com maior número de participantes (Gasparini 2008).

A qualidade do estudo está limitada pelo facto da maioria dos estudos ser de coorte, retrospectivos ou prospetivos, existindo na amostra apenas um ensaio clínico controlado e aleatorizado.

Características da amostra

Os 19 estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram publicados entre 2000 e 2012 e incluem no total 5325 participantes, sendo que 1399 (26,3%) estão em FA e 3925 (73,7%) em RS.

As principais características da amostra encontram-se sumarizadas na Tabela 3 (informações adicionais sobre os estudos incluídos encontram-se no Anexo II). A idade média foi 67,7 anos no grupo dos indivíduos com FA, e a média das idades variou entre 63 e 73 anos. No grupo em RS, a idade média foi 66,2 anos, com variação entre 63 a 72 anos. Comparando pacientes com e sem FA, a proporção de indivíduos do sexo masculino foi de 81,3% versus 75,1%, a etiologia da IC do tipo isquémico de 40,6% versus 45,5%, a fração de ejeção de 24,5% versus 24,3% e a duração do QRS de 171,8 ms versus 167,9 ms. A maioria dos participantes apresentou sintomas de IC avançada (classe funcional NYHA III e IV). O tempo médio de *follow-up* variou entre 6 e 34 meses. O momento de avaliação de resultados foi variável e incluiu avaliações mensais, a cada três meses ou uma única avaliação final, após 12 meses.

O uso de diuréticos foi de 90% no grupo em FA e de 85% no grupo em RS. Quanto aos restantes medicamentos para a IC, a utilização de beta-bloqueadores foi de 66% vs 70%, os inibidores da enzima conversora de angiotensina/antagonistas do recetor de angiotensina II 94% vs 90%, a amiodarona 35% vs 22% e os diuréticos 56% vs 39%, no grupo em FA e grupo em RS, respetivamente.

A inclusão dos indivíduos em cada estudo obedeceu a critérios determinados pelos investigadores, semelhantes entre os vários estudos em análise e consistentes com os critérios de inclusão desta metanálise. Contudo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características basais entre os doentes em FA e RS na maioria dos estudos incluídos.

Tabela 3. Características basais dos estudos incluídos na metanálise.

Estudo	Desenho	Nº de pacientes		Idade média (anos)		Sexo Masc (%)		IC isquêmica (%)	
		FA	SR	FA	SR	FA	SR	FA	SR
Leclerq, 2000	Prospetivo	15	22	68 ± 6	67 ± 8	-	-	27	40
Linde, 2002	ECR	64	67	65 ± 9	63 ± 10	81	75	27	37
Molhoek, 2004	Prospetivo	30	30	63 ± 10	68 ± 8	90	80	-	-
Gasparini, 2006	Prospetivo	162	511	66 ± 8	63 ± 10	86	77	37	47
Delnoy, 2007	Prospetivo	96	167	73 ± 8	72 ± 9	75	68	32	41
Buck, 2008	Prospetivo	56	58	63 ± 11	62 ± 12	70	79	38	50
Cabrera-Bueno, 2008	Retrospectivo	15	40	65 ± 7	64 ± 10	80	75	47	38
Ferreira, 2008	Retrospectivo	53	78	69 ± 9	66 ± 10	94	74	53	53
Gasparini, 2008	Retrospectivo	243	1042	66 ± 9	63 ± 10	82	75	40	48
Khadjooi, 2008	Prospetivo	86	209	72 ± 10	68 ± 11	86	77	67	71
Tolosana, 2008	Retrospectivo	126	344	69 ± 7	67 ± 9	81	76	31	42
Schutte, 2009	Retrospectivo	36	64	-	-	-	-	-	-
Kim, 2009	-	26	96	-	-	-	-	-	-
Wo, 2011	Retrospectivo	16	40	68 ± 13	66 ± 14	69	67	50	25
Luedorff, 2011	Retrospectivo	139	445	71 ± 7	68 ± 9	81	71	51	51
Wilton, 2011	Retrospectivo	19	67	68 ± 7	69 ± 12	89	88	12	38
Tolosana, 2012	Retrospectivo	46	156	68 ± 9	66 ± 9	71	77	32	47
Himmel, 2012	Prospetivo	46	230	69 ± 9	70 ± 8			63	62
Nascimento, 2012	Prospetivo	128	264	68 ± 10	63 ± 10	84	67	42	38

Estudo	Duração média do QRS (ms)		FEVE, média (%)		PM6 (m)		Follow-up médio (meses)	
	FA	SR	FA	SR	FA	SR	FA	SR
Leclerq, 2000	186 ± 23	178 ± 23	24 ± 4	22 ± 6	-	-	14	14
Linde, 2002	206 ± 19	176 ± 19	26 ± 10	22 ± 8	328 ± 80	320 ± 97	12	12
Molhoek, 2004	205 ± 15	180 ± 33	20 ± 11	23 ± 8	227 ± 113	262 ± 97	19	25
Gasparini, 2006	165 ± 36	165 ± 30	26 ± 7	26 ± 7	311 ± 107	332 ± 117	25	26
Delnoy, 2007	171 ± 35	171 ± 32	25 ± 10	22 ± 10	262 ± 129	338 ± 124	23	23
Buck, 2008	165 ± 35	170 ± 30	23 ± 8	23 ± 8	-	-	18	18
Cabrera-Bueno, 2008	170 ± 36	171 ± 22	21 ± 8	22 ± 6	-	-	6	6
Ferreira, 2008	-	-	25 ± 9	26 ± 9	-	-	29	29
Gasparini, 2008	161 ± 32	170 ± 28	24 ± 7	26 ± 8	-	-	34	34
Khadjooi, 2008	160 ± 23	158 ± 26	26 ± 12	25 ± 12	213 ± 93	231 ± 112	24	22
Tolosana, 2008	170 ± 33	166 ± 32	26 ± 8	25 ± 9	210 ± 163	244 ± 156	12	12
Schutte, 2009	184 ± 6	172 ± 4	24 ± 2	25 ± 1	-	-	11	11
Kim, 2009	-	-	27 ± 8	25 ± 7	-	-	6	6
Wo, 2011	166 ± 23	168 ± 18	27 ± 7	26 ± 7	-	-	6	6
Luedorff, 2011	165 ± 29	171 ± 38	25 ± 8	25 ± 8	-	-	24	24
Wilton, 2011	169 ± 36	157 ± 41	23 ± 9	26 ± 7	191 ± 99	266 ± 121	34	34
Tolosana, 2012	160 ± 31	162 ± 29	25 ± 6	25 ± 7	226 ± 101	267 ± 106	12	12
Himmel, 2012	-	-	24 ± 7	22 ± 7	-	-	12	12
Nascimento, 2012	145 ± 24	151 ± 23	25 ± 6	25 ± 6	-	-	-	-

Dados expressos como média ± desvio padrão.

Legenda: FA – fibrilhação auricular; RS – ritmo sinusal; ECR – ensaio clínico controlado e randomizado; Masc – masculino; IC – insuficiência cardíaca; FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda; PM6 – prova de marcha de 6 minutos.

Resultados Quantitativos

Mortalidade

Os dados da mortalidade total estavam disponíveis em 11 estudos, com um total de 564 mortes: 181 entre os doentes em FA e 383 em doentes em RS. O *odds ratio* para a mortalidade por todas as causas foi de 1,69 (95% IC 1,20–2,37, $p = 0,002$), refletindo uma probabilidade 69% maior de morte nos doentes com FA comparativamente aos doentes em RS. Pode afirmar-se que o resultado é estatisticamente significativo, pois o valor do intervalo de confiança de 95% para mortalidade (1,20–2,37) não contém o valor neutro, o 1 (hipóteses iguais para ambos os grupos), e o p obtido pelo teste para o efeito geral do resultado é inferior a 0,05 ($p = 0,002$). A heterogenia entre estudos foi moderada, com um valor de inconsistência (I^2) igual a 54% ($p = 0,02$), justificando a adoção de um modelo de análise de efeitos aleatórios.

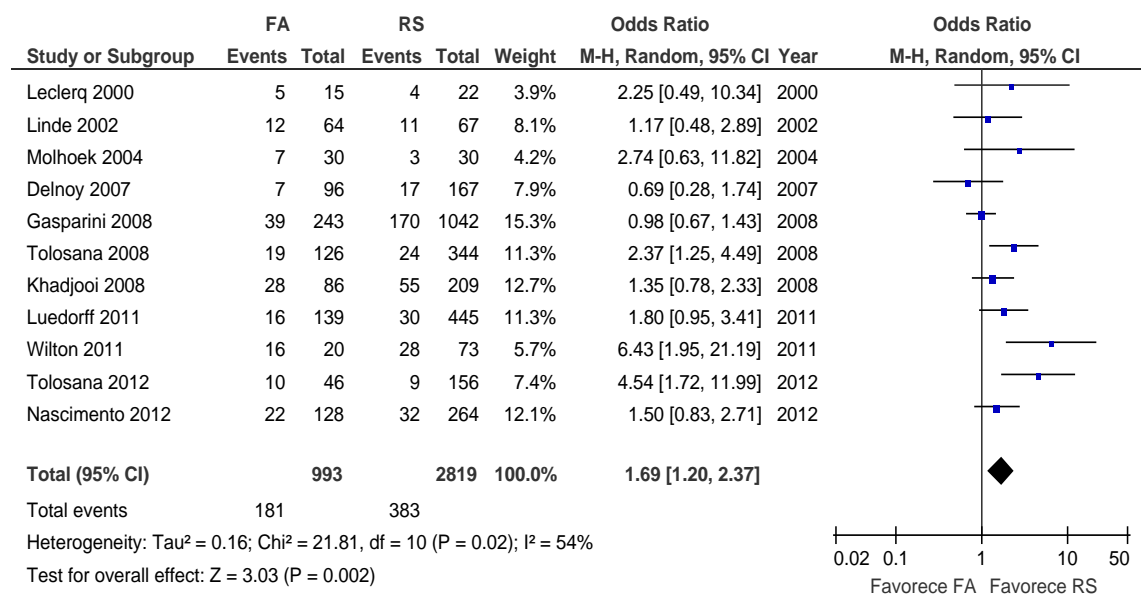


Fig. 2. Forest plot comparando a mortalidade total em doentes em RS e FA.

Exploraram-se potenciais causas de heterogenia entre os estudos através de análises de sensibilidade.

Excluindo dados não publicados de um estudo que avalia o impacto da TRC em pacientes com FA e RS em Portugal, fornecidos pelo investigador principal, com 22

óbitos no grupo em FA e 32 no grupo em RS, não houve modificação da estimativa combinada, com cálculo de OR por efeitos randomizados de morte total igual a 1,74 (IC 1,18–2,57, $p = 0,005$) e inconsistência de 59% ($p = 0,010$) (Nascimento, Pereira, Providência, & Rodrigues, 2012). A inclusão exclusiva dos 6 estudos nos quais não existiram indivíduos sujeitos a ablação do nódulo AV resultou num efeito total de 1,58 (IC 0,97–2,56, $p = 0,06$), com heterogenia de 47%, comparando com um OR de 1,87 (IC 1,08–3,23, $p = 0,02$) e heterogenia de 68% nos restantes 5 estudos. Repetindo esta análise excluindo os estudos que incluíram pacientes em classe II da NYHA, os resultados foram semelhantes (OR = 2,14; IC 1,47–3,09; $p < 0,0001$; $I^2 = 32\%$).

Na análise de sensibilidade, que incluiu somente os estudos de coorte, excluindo o único ensaio clínico randomizado, o resultado em relação à mortalidade não foi alterado (OR = 1,76; IC 1,22–2,54; $p = 0,003$; $I^2 = 58\%$).

Ainda para explorar a heterogenia estatística e investigar potencial viés de publicação, foi feito um gráfico do funil (Fig.3), com evidência qualitativa de assimetria considerável na distribuição dos efeitos estimados nos vários estudos. Observa-se que os estudos estão mais agrupados na parte superior do gráfico. Além disso, no topo os estudos estão agrupados para o lado esquerdo e na parte inferior estão do lado direito da média.

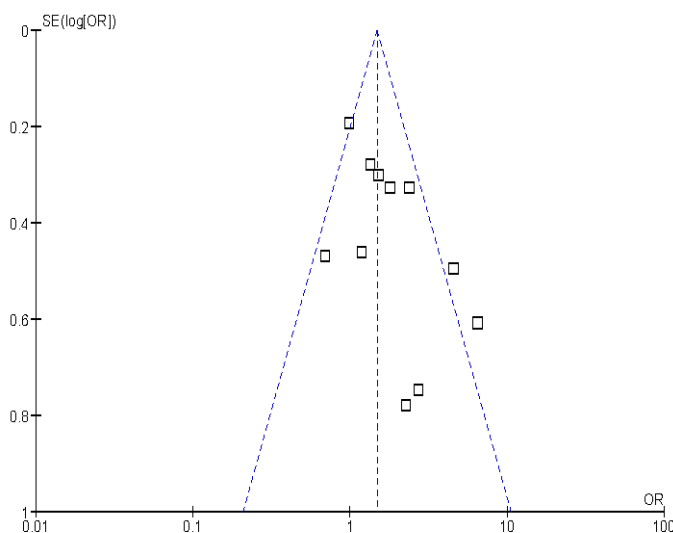


Fig. 3. *Funnel plot* assimétrico.

A análise da mortalidade total foi refeita excluindo os estudos com maior dispersão, Wilton e Tolosana 2012, os quais estavam a criar a assimetria. Obteve-se um *odds ratio* de 1,38 (IC 1,07–1,78), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$). Quanto ao teste de heterogeneidade, verificou-se uma diminuição da heterogenia traduzida pelo valor de inconsistência igual a 20%.

A análise conjunta dos 6 estudos (Fig.4) que comparou a mortalidade cardiovascular em doentes em FA e em RS após o tratamento com TRC mostrou que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (OR = 1,36, IC 0,92–2,01, $p = 0,12$), embora o efeito estivesse tendencialmente localizado a favor do grupo com RS. Verificou-se heterogenia ligeira ($I^2 = 33\%$, $X^2 = 7,46$, $df = 5$, $p = 0,19$).

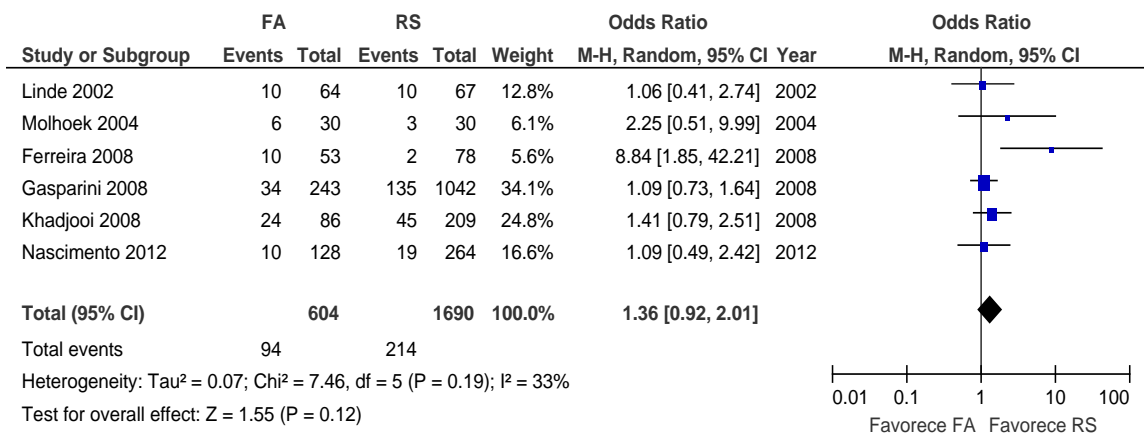


Fig. 4. Metanálise do efeito da TRC na mortalidade cardiovascular em doentes em FA e RS.

Non-responders à TRC

Em relação à resposta à TRC, observa-se que o risco de ausência de resposta à terapia de ressincronização cardíaca é superior nos indivíduos em FA (OR = 1,41). Pela análise do intervalo de confiança de 95% (1,15–1,73) e do teste para o efeito global ($Z = 3,28$), verifica-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Relativamente ao teste de heterogeneidade, verifica-se que os estudos são homogêneos ($I^2 = 0\%$) (Fig.5).

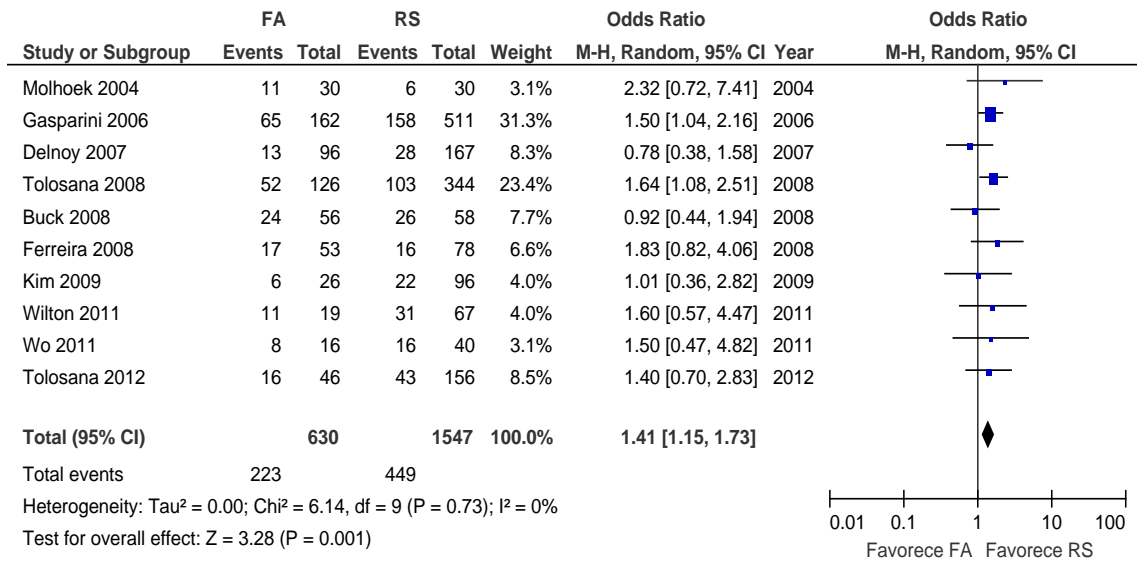


Fig. 5. Metanálise comparando os *non-responders* à TRC em doentes em FA e RS.

O papel da ablação AV

Para avaliar o eventual benefício da ablação do nódulo AV em doentes com FA submetidos a TRC, analisaram-se: 2 artigos que estudaram a mortalidade total, comparando doentes submetidos a TRC em FA e sujeitos a ablação nodal AV com indivíduos com controlo farmacológico da frequência ventricular (não sujeitos a ablação) (Fig. 6-A); e 3 estudos que compararam a mortalidade cardiovascular nos mesmos grupos de sujeitos (Fig. 6-B).

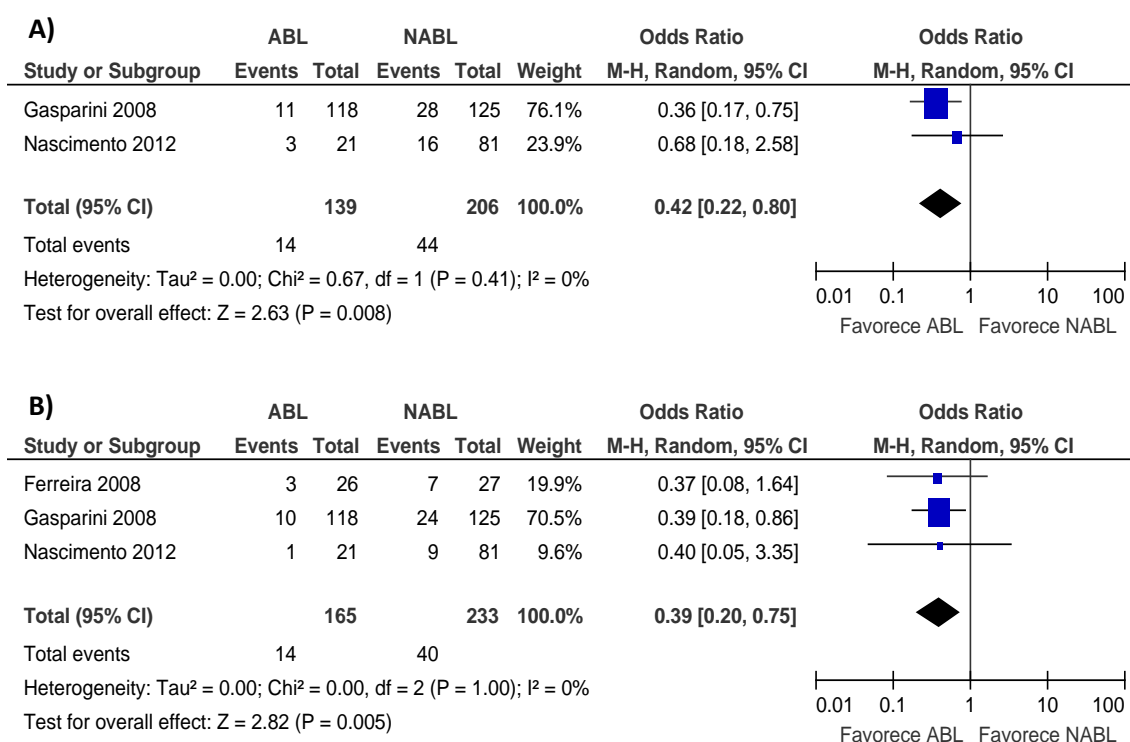


Fig. 6. Metanálise comparando a mortalidade por todas as causas (A) e mortalidade cardiovascular (B) em doentes em FA submetidos a ablação AV versus não submetidos a ablação AV após a TRC.

Legenda: ABL – Com ablação do nódulo auriculoventricular; NABL – Tratamento farmacológico (sem ablação do nódulo auriculoventricular).

Pode observar-se que a mortalidade por todas as causas é cerca de 58% ($OR = 0,42$) superior no grupo não ablacionado e a mortalidade cardiovascular é 61% ($OR = 0,39$) superior no mesmo grupo, comparativamente ao grupo ablacionado. Em ambas as análises, o efeito global foi estatisticamente significativo ($p = 0,008$ e $p = 0,005$, respetivamente), sem evidências de heterogenia entre estudos ($I^2 = 0\%$).

No que diz respeito à não resposta à terapêutica de ressincronização, verifica-se que a probabilidade desta ocorrer é 70% superior no grupo não sujeito a ablação ($OR = 0,30$; $IC\ 0,10-0,90$; $p = 0,04$; $I^2 = 70\%$), utilizando os dados da resposta ecocardiográfica à TRC no estudo Tolosana, ou 69% superior no grupo dos doentes não ablacionados ($OR = 0,31$; $IC\ 0,10-0,97$; $p = 0,04$; $I^2 = 72\%$), considerando os valores da resposta clínica do mesmo estudo. Em ambas as análises, a diferença é estatisticamente significativa. De acordo com o autor, não existiram diferenças entre a percentagem de resposta clínica e resposta ecocardiográfica à TRC ($p = 0,27$). Observou-se inconsistência intermédia, o que significa que os resultados devem ser lidos com especial atenção.

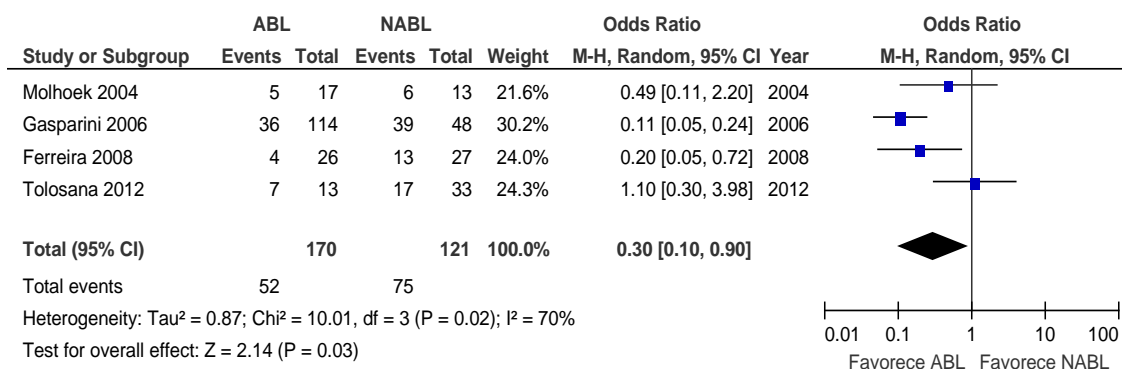


Fig. 7. *Forest plot* comparando os *non-responders* à TRC em doentes em FA submetidos a ablação auriculoventricular (ABL) e não submetidos a ablação auriculoventricular (NABL).

Hospitalização por IC

Apenas dois estudos relataram o número de internamentos por IC e dois outros estudos relataram o tempo de hospitalização após 12 meses. Visto ser um número muito reduzido de estudos, este *outcome* não foi apresentado de forma combinada.

No estudo de Ferreira e colaboradores, o número de hospitalizações por IC foi de 8% no grupo de doentes em RS e de 28% no grupo de indivíduos em FA ($p < 0,001$), sendo que, naqueles submetidos a ablação do nódulo AV, foi de apenas 15% enquanto que, nos doentes em FA sem ablação, foi de 41% ($p = 0,066$). De acordo com Molhoek, no grupo em RS, o número anual de hospitalizações por doente diminuiu de $0,8 \pm 0,9$ antes da implantação do dispositivo de ressincronização para $0,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) após a TRC; no grupo em FA, houve uma diminuição de $0,9 \pm 1,0$ para $0,3 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Segundo o mesmo autor, em ambos os grupos em estudo ocorreu uma redução de 3,4 dias de internamento ao ano após o tratamento de ressincronização cardíaca (no grupo em FA passou de $4,1 \pm 4,8$ dias/ano para $0,7 \pm 1,8$; no grupo em RS passou de $3,9 \pm 4,8$ dias/ano para $0,5 \pm 1,5$). Delnoy concluiu que os doentes em RS estiveram internados, em média, 2,8 dias antes de serem tratados com a TRC, comparando com 0,5 dias após a ressincronização cardíaca ($p = 0,001$), resultando numa diminuição de 2,3 dias/ano. Os doentes em FA antes da TRC apresentaram em média 3,6 dias de hospitalização por IC, número que reduziu para 0,4 após um ano de tratamento ($p = 0,005$), o que traduz uma redução de 3,2 dias/ano.

Outros desfechos

A Fig.8.A, onde estão representadas as diferenças entre o valor da FEVE antes da implantação do ressincronizador cardíaco e o valor após a sua colocação nos grupos com doentes em FA e RS, sugere que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumenta em ambos os grupos em todos os estudos. Em 4 dos artigos, a diferença na FEVE foi superior no grupo em FA, sugerindo que estes doentes apresentaram uma melhoria na FEVE superior à observada nos doentes em RS. Em 7 trabalhos, verificou-se que a diferença foi superior no grupo em RS, salientando-se os trabalhos de Cabrera-Bueno e de Wo onde a melhoria deste parâmetro foi consideravelmente superior nos indivíduos em RS. No estudo de Luedorff a FEVE aumentou 9% em ambos os grupos, indicando que o benefício da TRC na função sistólica do VE é igual em doentes em FA e em RS com a TRC.

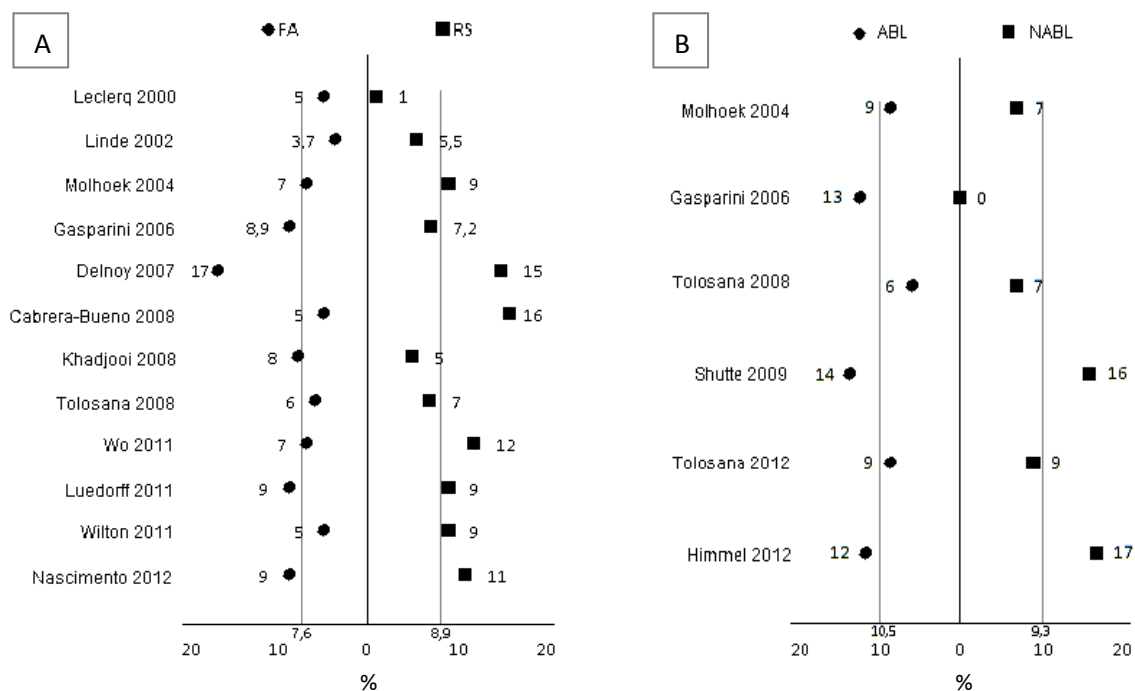


Fig. 8. A) Aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo após TRC nos grupos em FA e RS. B) Aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo após TRC no grupo em FA com ablação auriculoventricular e sem ablação auriculoventricular.

Quando comparados indivíduos com FA submetidos a ablação AV vs. não ablacionados, verificou-se que a FEVE aumenta de forma semelhante entre os grupos (Fig. 8.B). O estudo de Gasparini foi o único que verificou que a FEVE melhora apenas no grupo ablacionado.

janeiro de 2013

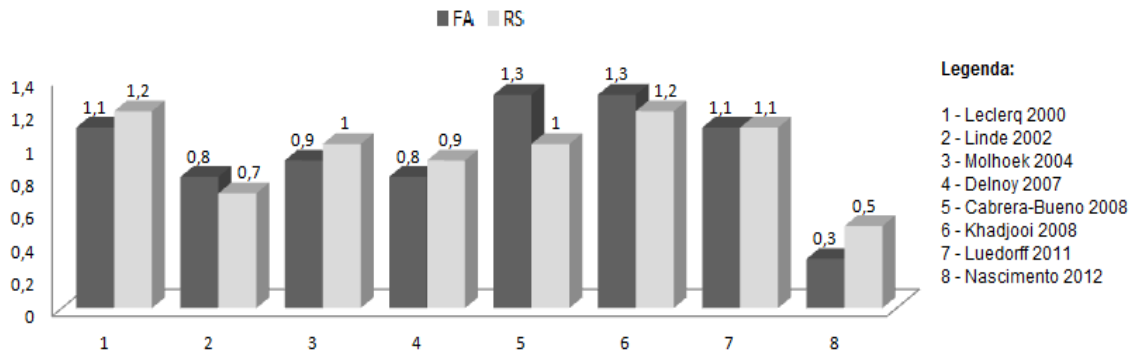


Fig. 9. Melhoria na classe funcional da NYHA após TRC nos grupos em FA e RS.

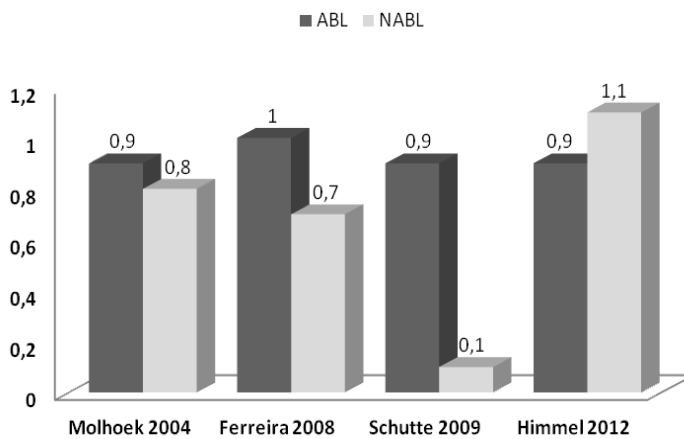


Fig. 10. Melhoria na classe funcional da NYHA após TRC nos doentes em FA com ablação auriculoventricular e sem ablação auriculoventricular.

A TRC parece conferir benefícios semelhantes entre doentes em FA e em RS no que diz respeito à classe funcional da NYHA (Fig. 9).

Os 4 estudos que avaliaram a evolução da classe NYHA em doentes com ablação nodal AV e sem ablação alcançaram resultados diferentes. Molhoek e

Ferreira, ao fim de 6 meses de follow-up, obtiveram melhorias similares entre os grupos ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respetivamente), estatisticamente significativas; Schutte constatou que, ao fim de 6 meses, os doentes com ablação apresentam uma diminuição da classe NYHA muito superior aos doentes sem ablação, com significância estatística; e Himmel, aos 12 meses de *follow-up*, verificou que os doentes sem ablação da junção AV apresentaram maior diminuição da classe NYHA, sendo a diferença estatisticamente significativa.

Em relação à duração do QRS, verificou-se existir uma diminuição deste parâmetro após o tratamento com TRC em ambos os grupos, sendo estatisticamente significativa em todos os estudos (Fig.11).

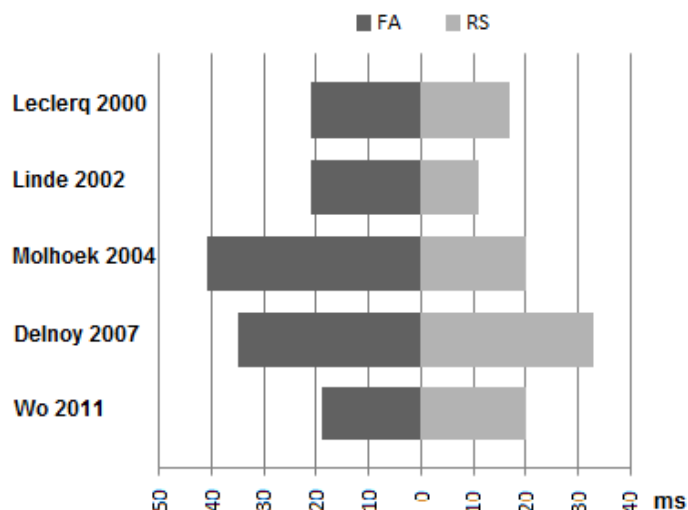


Fig. 11. Diminuição da duração do QRS após TRC comparativamente ao valor basal nos doentes em FA e em RS.

Pela análise da Figura 12, verificou-se em todos os estudos que, após a TRC, a distância percorrida na prova de marcha dos 6 minutos aumentou e existiu uma melhoria no *score* de avaliação da qualidade de vida através do questionário *Minnesota Living With Heart Failure*, tanto nos doentes em FA como nos doentes em RS. As alterações foram semelhantes nos dois grupos.

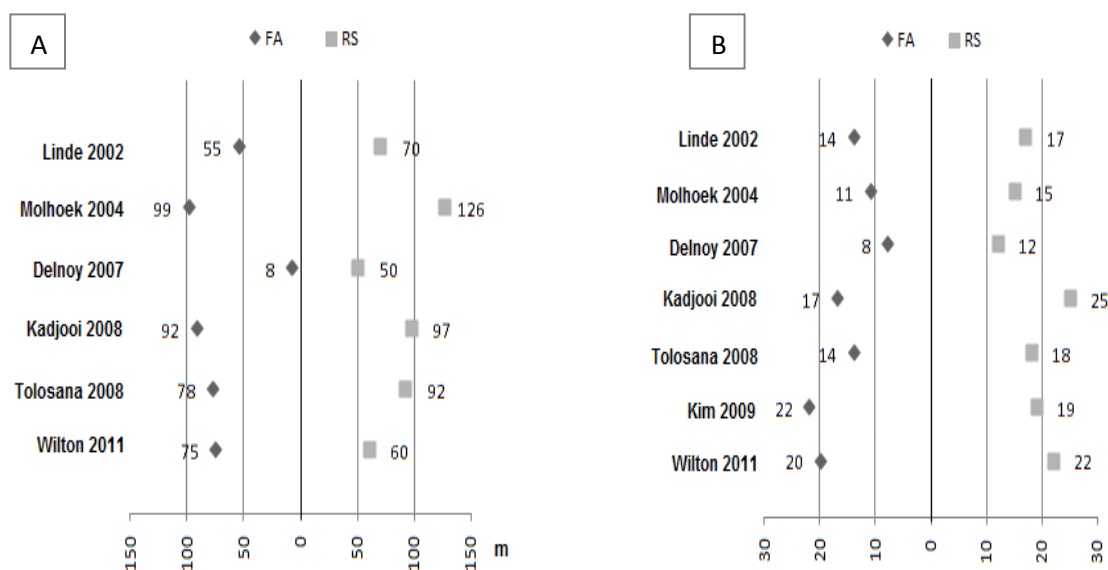


Fig. 12. A) Variação entre o valor pós e o pré TRC na prova de marcha de 6 minutos nos grupos em FA e RS. B) Variação entre o valor pré e pós TRC no *score* obtido através do questionário *Minnesota* para avaliação da qualidade de vida, nos grupos em FA e RS.

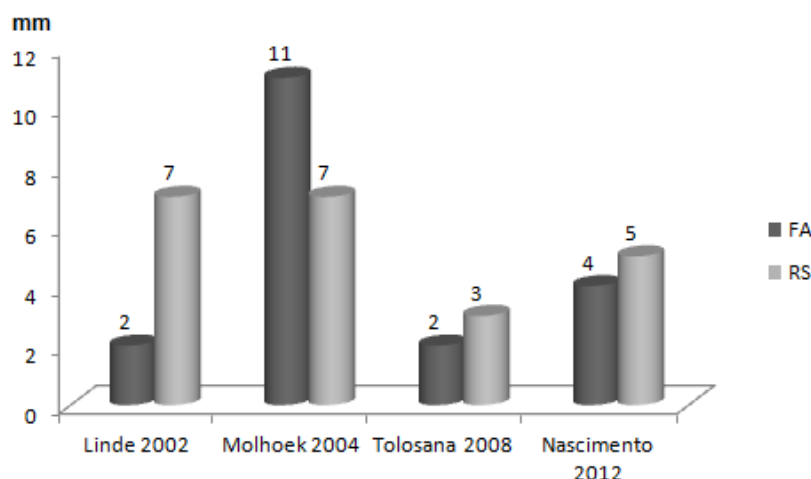


Fig. 13. Diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo após TRC comparativamente ao valor basal, nos doentes em FA e em RS.

No estudo de Linde 2002, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo diminuiu significativamente no grupo em RS. No grupo de indivíduos em FA, não foram observadas alterações estatisticamente significativas nas dimensões do VE, comparando valores após 12 meses de terapêutica de ressincronização cardíaca com os valores basais. Nos restantes 3 estudos, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa no diâmetro diastólico do VE em ambos os grupos (Fig. 13).

Constatou-se que o volume sistólico do VE diminuiu de forma semelhante entre os doentes em FA e em RS (Fig. 14).

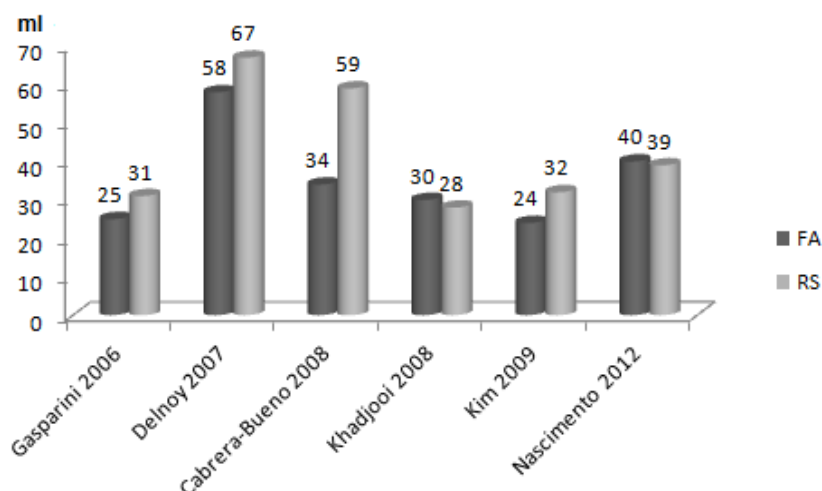


Fig. 14. Diminuição do volume sistólico do ventrículo esquerdo após TRC comparativamente ao valor basal, nos doentes em FA e em RS.

IV – Discussão e Conclusões

A FA é a arritmia mais comum em doentes com IC e associa-se a aumento de mortalidade e morbilidade (Dickstein, et al., 2010). Várias publicações registaram que aproximadamente 20% dos indivíduos tratados com TRC encontravam-se em FA (Gasparini, Lunati, et al., 2006; Geng, Wu, Zheng, & Zhu, 2011). Apesar da elevada prevalência de FA em indivíduos com IC e de muitos cumprirem os critérios para a TRC, os ensaios clínicos controlados randomizados geralmente têm incluído apenas pacientes em RS (Gasparini, et al., 2008), pelo que o impacto desta terapêutica nos doentes com FA não está ainda totalmente esclarecido.

As metanálise publicadas por Upadhyay et al, em 2008, e por Wilton et al, em 2011, mostraram diferenças nos *outcomes* avaliados, o que suscitou o interesse numa nova pesquisa.

O objetivo desta metanálise foi a síntese dos estudos científicos realizados a respeito dos efeitos da TRC em doentes com FA, comparativamente com os pacientes em RS. Pretendeu-se ainda avaliar a influência da ablação do nódulo AV nos doentes em FA.

Os resultados da presente metanálise, demonstram que a FA se associa a maior mortalidade por todas as causas em doentes com IC submetidos à TRC, comparativamente aos doentes em RS submetidos à mesma terapia. Este resultado baseia-se na compilação de 11 estudos, envolvendo 993 doentes em FA e 2819 em ritmo sinusal, e foi robusto quando reavaliados em diversas análises de sensibilidade, realizadas de modo a explorar a heterogenia encontrada.

Para avaliar a existência de viés de publicação, utilizou-se um *funnel plot*, gráfico de dispersão que correlaciona o tamanho da amostra com o respetivo tamanho do efeito. Os grandes e pequenos estudos são representados na parte superior e inferior do gráfico, respetivamente (Rothstein, Sutton, & Borenstein, 2005). Na nossa análise, o gráfico em funil não mostrou a clássica figura de um funil invertido, verificando-se a presença de assimetria. Esse aspeto sugere que estudos com resultados contrários à hipótese testada não tenham sido publicados, sendo este fenómeno designado “viés de publicação”.

Outras explicações para a assimetria podem ser falhas metodológicas e diferença das características dos doentes.

Estudos têm sugerido que a digoxina e a amiodarona, fármacos cronotrópicos negativos eficazes na IC, poderão aumentar a morbilidade e mortalidade neste grupo de doentes (Bardy et al., 2005; Rathore, Curtis, Wang, Bristow, & Krumholz, 2003; Whitbeck et al., 2012). Alguns estudos incluídos na análise da mortalidade total apresentaram diferenças significativas quanto à medicação prescrita nos grupos em FA e em RS, com maior número de doentes em FA medicados com estes fármacos. É possível que esta diferença na medicação possa ter contribuído para um agravamento da mortalidade nestes doentes.

Estes resultados são consistentes com os resultados de outros estudos relativos à mortalidade total (Molhoek 2004, Luedorff 2011, Wilton 2011, Tolosana 2012) e com a metanálise prévia de Wilton (Wilton, Leung, et al., 2011), a qual incluiu os mesmos estudos presentes neste trabalho, publicados na época. Por sua vez, a primeira metanálise publicada sobre o tema concluiu, pela análise de cinco artigos, que a mortalidade ao fim de um ano não foi significativamente diferente entre o grupo de doentes em FA e em RS (Upadhyay, et al., 2008). Nos trabalhos de Molhoek et al (Molhoek, et al., 2004) e Delnoy et al (Delnoy, et al., 2007) não foram encontradas diferenças na sobrevida entre indivíduos em FA e em RS. Outros estudos têm descrito a presença de FA como um preditor independente de mortalidade em pacientes com TRC (Smit et al., 2011; Tolosana, et al., 2008; van Bommel et al., 2010).

No nosso estudo, a mortalidade cardiovascular foi semelhante entre os grupos, embora o efeito estivesse localizado a favor do RS. O facto de esta diferença não ser significativa pode ter explicação nos desvios padrão muito largos de alguns estudos, indicando que são menos precisos, o que reduz a significância estatística dos resultados. Assim, não se podem excluir pequenas diferenças na mortalidade cardiovascular entre doentes em FA e em RS.

Como a FA em doentes com IC está associada a pior prognóstico e maior mortalidade, comparativamente ao RS (Dries et al., 1998; T. J. Wang, et al., 2003), o achado de mortalidade cardiovascular similar entre estes dois grupos de doentes levanta a possibilidade da TRC poder conferir um benefício prognóstico semelhante, ou até, proporcionalmente maior em pacientes com FA.

A taxa de *non-responders* em ambos os ritmos foi semelhante em estudos prévios (Abraham, et al., 2002; Bax et al., 2005; Molhoek, et al., 2004; Wo, et al., 2011), apesar da definição de resposta à TRC divergir largamente na literatura (Auricchio & Prinzen, 2011). Em oposição, em 2011, Wilton publicou uma metanálise incluindo 23 estudos, reportando maiores taxas de *non-responders* à TRC nos doentes em FA.

Resultados semelhantes foram encontrados no nosso trabalho, envolvendo 10 artigos publicados. O grupo de doentes em FA apresentou um número superior de não respondedores à ressincronização cardíaca, comparando com o grupo em RS, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Não existiu heterogeneidade para este desfecho.

Os estudos incluídos na metanálise utilizaram diferentes critérios de definição de respondedor à TRC. Resposta à TRC foi definida como: melhoria de uma classe funcional da NYHA após 6 meses (Molhoek e Ferreira), redução igual ou superior a 10% ou 15% no volume telesistólico do VE (VSVE) (Gasparini, Buck, Kim, Wo), melhoria de 5% na FEVE após 3 meses (Delnoy) e aumento ≥ 1 da classe NYHA (Tolosana 2008). Tolosana em 2012 fez a distinção entre resposta ecocardiográfica, quando existiu redução igual ou superior a 10% no VSVE, e resposta clínica, quando existiu aumento $\geq 10\%$ na distância percorrida na PM6 minutos após 12 meses ou melhoria superior ou igual a uma classe NYHA para os que não realizassem a PM6. Combinando dois critérios, Kim definiu como *responders* à TRC os indivíduos nos quais se verificou redução $\geq 15\%$ do VSVE e melhoria $\geq 10\%$ na qualidade de vida avaliada; Wilton, uma redução $\geq 15\%$ do VSVE e melhoria superior ou igual a uma classe NYHA.

Os nossos achados relativos à resposta à TRC podem ser explicados pelo facto da resposta otimizada à ressincronização cardíaca exigir uma captura biventricular completa, o que é muitas vezes difícil de alcançar em doentes em FA devido à perda da sincronia AV e frequência ventricular rápida e irregular (Eitel, Hindricks, & Piorkowski, 2011; Steinberg, 2006).

No intuito de compreender as causas da não resposta à TRC, Wang e colaboradores estudaram, ao longo de quatro anos, 33 doentes em FA. Dos sete doentes que foram submetidos a ablação AV, apenas um não respondeu à terapêutica, o que levou os autores a concluir que a TRC com a ablação nodal AV está associada a elevada taxa de resposta. Concluíram também que elevada fração de ejeção do VE, história prolongada

de FA, pressão pulmonar elevada e baixa percentagem de pacing biventricular são fatores que estão ligados à não resposta à TRC em doentes com FA (D. M. Wang et al., 2012).

Ainda na análise de desfechos primários, o número de estudos que avaliaram o tempo de internamento hospitalar por IC foi pequeno, o que não permitiu a realização de metanálise consistente. Nestas situações, os gráficos de floresta têm pouco valor e podem ser muito tendenciosos. Os estudos incluídos na metanálise que avaliaram a hospitalização por IC reportaram diminuição da hospitalização mais acentuada no grupo em FA.

Considerando que a FA é um marcador de doença mais avançada e, portanto, que os indivíduos em FA são doentes de maior gravidade, seria de esperar que ocorressem mais eventos adversos, o que realmente se verificou, com maior mortalidade total e número de *non-responders*. Neste sentido, os benefícios encontrados nesta metanálise nos doentes com esta arritmia, ainda que inferiores aos ocorridos nos doentes em RS, podem ser proporcionais. Isto é, a TRC poderá ter o mesmo impacto quer em doentes em ritmo sinusal quer naqueles em FA, favorecendo a hipótese de que o ritmo em que se encontra o doente não deve ser critério de seleção para a implantação do dispositivo. Por outro lado, pode ver-se a FA como fator de risco independente para a mortalidade (Ahmed, Thornton, Perry, Allman, & DeLong, 2004; Aronow, Ahn, & Kronzon, 2001), considerando a FA como sendo a causa das diferenças nos desfechos após TRC. Neste caso, a implantação dos dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca em doentes com FA crónica precisa ser melhor avaliada ponderando a razão custo/efetividade.

O principal problema em doentes em FA e TRC é a diminuição da percentagem de captura biventricular completa e a interrupção da sincronia ventricular, devido ao ritmo ventricular rápido e irregular, o qual está associado ao aumento da mortalidade e hospitalização por IC (Boriani et al., 2011; Koplan, et al., 2009). Mesmo quando as frequências de pacing estão bem programadas, a elevada frequência ventricular intrínseca que ocorre em muitos doentes em FA pode inibir o pacing e a captura (Kamath et al., 2009). Consequentemente, nestes doentes, o efeito global da TRC pode ser marcadamente reduzido comparando com doentes em RS.

A ablação da junção AV assegura o pacing biventricular adequado em pacientes com FA. No entanto, os potenciais benefícios devem ser equilibrados contra a necessidade

de anticoagulação e os riscos associados à dependência total de pacemaker. Neste sentido, a ablação nodal AV em pacientes com FA tratados com TRC como forma de garantir uma estimulação adequada e, conseqüentemente, obter uma resposta otimizada à terapêutica, é ainda matéria em discussão.

Estudos observacionais têm investigado os efeitos agudos e a curto prazo da ablação AV em pacientes com IC e FA tratados com TRC e demonstraram um aumento na função sistólica global do VE, redução da regurgitação mitral e aumento da capacidade de exercício (Garrigue, et al., 2003; Hay, et al., 2004; Puggioni, et al., 2004). Outros trabalhos têm confirmado os efeitos crônicos da TRC neste subgrupo de pacientes, reportando melhorias na classe NYHA, capacidade de exercício e função ventricular esquerda (Gasparini, Auricchio, et al., 2006; Leclercq, et al., 2002; Leon, et al., 2002; Linde, et al., 2002; Molhoek, et al., 2004).

Alguns autores verificaram existir prognóstico e benefícios sintomáticos semelhantes entre doentes com e sem ablação AV (Delnoy, et al., 2007; Khadjooi, et al., 2008; Schütte, et al., 2009; Tolosana, et al., 2008). Tolosana e sua equipa estudaram 19 indivíduos em FA submetidos a ablação AV e 107 não ablacionados, não tendo encontrado diferenças na taxa de resposta à TRC e no *remodeling* reverso (Tolosana, et al., 2008). Por outro lado, outros trabalhos têm sugerido que a TRC é benéfica apenas quando seguida de ablação e, conseqüentemente, se se alcança uma elevada percentagem de pacing. Gasparini et al (Gasparini, Auricchio, et al., 2006) apresentaram resultados de 673 pacientes, 162 em FA permanente, dos quais 114 foram submetidos a ablação do nódulo AV durante o *follow-up* devido à captura biventricular inadequada (inferior a 85%). Os doentes em RS e em FA mostraram melhorias semelhantes nos parâmetros funcionais. Contudo, no grupo em FA, apenas os doentes ablacionados mostraram aumento significativo na FEVE ($p < 0,001$), classe NYHA ($p < 0,001$), volume telesistólico do VE ($p < 0,001$), capacidade de exercício ($p < 0,001$) e maior proporção de *responders* aos 12 meses de seguimento (68% no grupo com ablação comparado com 18% no grupo sem ablação). O efeito a longo prazo na mortalidade e na hospitalização foi subseqüentemente avaliado pelo mesmo autor, incluindo 1285 indivíduos (1042 em RS e 243 em FA). Quase ao fim de 3 anos de seguimento, a mortalidade total e cardíaca foram semelhantes entre os grupos de doentes em RS e FA. Nos doentes em FA, a mortalidade total foi significativamente inferior no grupo submetido a ablação comparando com o grupo tratado com fármacos ($p < 0,001$)

(Gasparini, et al., 2008). Salienta-se o facto das características basais dos doentes dos grupos serem diferentes, verificando-se que o grupo em FA era constituído por indivíduos mais velhos, constituindo uma clara desvantagem, embora apresentassem menor duração do QRS e maior FE, fatores associados a melhor prognóstico (Curtis et al., 2003; Iuliano et al., 2002).

Ferreira e colaboradores também conduziram uma análise retrospectiva de 131 doentes com IC tratados com TRC. Foram considerados 3 grupos: ritmo sinusal (n = 78), FA com ablação AV (n = 26) e FA sem ablação AV (n = 27). Existiram melhorias significativas na classe NYHA nos três grupos. A proporção de respondedores foi significativamente menor no grupo não ablacionado (Ferreira, et al., 2008). Os dois autores referidos anteriormente concluíram que os doentes em FA apresentam sobrevida semelhante à dos doentes em RS, desde que realizada ablação AV.

No estudo de Himmel e colaboradores não foram encontradas diferenças significativas na taxa de respondedores à TRC entre os 15 doentes em FA com ablação e os 30 doentes com FA sem ablação (Himmel, et al., 2012).

Uma revisão sistemática publicada em 2012 reportou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (risco relativo: 0,41; IC 0,26 – 0,68), na mortalidade cardiovascular (risco relativo: 0,44; IC 0,24 – 0,81) e melhoria sintomática (variação da classe NYHA: -0,52) em doentes em FA submetidos a ablação AV comparando com doentes em FA sob terapia médica otimizada. O aumento da FEVE não foi estatisticamente superior nos indivíduos ablacionados (Ganesan, et al., 2012).

A nossa análise encontrou diferenças estatisticamente significativas na mortalidade total e cardiovascular entre doentes com FA submetidos a ablação AV vs. doentes em FA não ablacionados. O procedimento ablativo demonstrou estar associado a aumento da sobrevida e da taxa de resposta à TRC nos indivíduos em FA. Resultados semelhantes foram obtidos por Dong e a sua equipa (Dong, et al., 2010). Embora tenha sido estudado um reduzido número de doentes submetidos a ablação AV, foi testemunhada uma maior sobrevida e melhoria superior na classe NYHA nestes indivíduos.

Os maiores benefícios observados nos indivíduos submetidos a ablação AV podem ser explicados pelo facto desse procedimento assegurar 100% de captura e controlo da frequência, os quais são difíceis de alcançar com o tratamento farmacológico,

eliminando os efeitos deletérios causados pela frequência ventricular rápida e irregular e pela competição dos ritmos intrínseco e de pacing (Szili-Torok, et al., 2008). Além disso, a ablação AV proporciona a descontinuação de fármacos como digoxina e amiodarona que podem influenciar negativamente a mortalidade e a morbidade de doentes com IC, como foi já referido.

Uma informação adicional surge com o estudo PABA-CHF (Khan et al., 2008). Os autores verificaram que a ablação da FA por isolamento das veias pulmonares foi superior à ablação AV em indivíduos com IC e submetidos à TRC. Os parâmetros em estudo foram a qualidade de vida, a prova de marcha dos 6 minutos e fração de ejeção. No entanto, muitos doentes em IC são pobres candidatos a ablação da FA.

Wein et al, na sua metanálise, concluíram que as melhorias na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na classe NYHA foram semelhantes entre os doentes em FA e em RS após a ressincronização cardíaca. A qualidade de vida e a prova de marcha dos 6 minutos apresentaram melhorias mais significativas no grupo em ritmo sinusal (Wein, Voskoboinik, Wein, Billah, & Krum, 2010).

No nosso trabalho, foram analisadas qualitativamente algumas variáveis funcionais, uma vez que a informação disponível nos estudos publicados era insuficiente para realizar análise estatística. Todos os estudos verificaram que tanto os doentes em FA como os doentes em RS apresentam melhorias na fração de ejeção do VE. No entanto, a magnitude do benefício não foi consensual, existindo um aumento superior num ou noutro grupo consoante o estudo em análise. Os indivíduos com ablação e sem ablação obtiveram melhorias semelhantes na FEVE nos vários estudos, com exceção do trabalho de Gasparini et al (Gasparini, Auricchio, et al., 2006) onde, como já foi referido, a melhoria neste parâmetro foi exclusivo dos doentes submetidos a ablação.

Em relação à duração do complexo QRS, os estudos verificaram existir um estreitamento em ambos os grupos após o tratamento com TRC, que poderá traduzir uma redução do grau de dessincronia proporcionada pela TRC.

Na maioria dos estudos, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa no diâmetro diastólico do VE em ambos os grupos. O volume sistólico do VE diminuiu de forma semelhante entre os doentes em FA e em RS, segundo os estudos analisados.

A remodelagem reversa do VE, indicada pela redução dos diâmetros e volumes telediastólicos e telesistólicos do VE, tem sido relatada consistentemente nos estudos da TRC, sendo utilizada frequentemente como indicador de resposta (Achtelik et al, 2000; Cazeau et al, 2001; Abraham et al, 2002; Cleland et al, 2005). Na nossa análise, não parece existir associação entre a diminuição do diâmetro telediastólico e do volume telesistólico do VE, que foram semelhantes entre os grupos em FA e em RS, e a taxa de resposta, que foi inferior nos doentes em FA comparativamente aos doentes em RS.

Hayano e colaboradores, ao estudarem 74 doentes em FA e 371 em RS, estabelecendo como critério de inclusão FEVE $\leq 45\%$, verificaram que a TRC foi igualmente eficaz entre os grupos no que diz respeito à fração de ejeção e volumes do VE (Hayano et al., 2010).

Os parâmetros clínicos são subjetivos e refletem unicamente sintomas, podendo estar presente um efeito placebo substancial em 40% dos indivíduos (Abraham, et al., 2002). No entanto, estes são os critérios usados, tradicionalmente, para avaliar doentes com IC, podendo ser os mais relevantes do ponto de vista do doente.

Quando o parâmetro em análise foi a classe NYHA, os estudos foram consensuais, sugerindo que a TRC confere benefícios semelhantes entre doentes em FA e em RS. Relativamente à classe NYHA em doentes com ablação AV e sem ablação AV, os autores alcançaram resultados díspares.

A distância percorrida na PM6, como indicador da tolerância ao exercício, e a avaliação da qualidade de vida efetuada através de *scores* obtidos pela aplicação de questionários validados, são dois parâmetros utilizados na avaliação da capacidade funcional dos indivíduos com IC. Os estudos reportaram benefícios semelhantes entre doentes em FA e em RS com a TRC.

As respostas clínica e ecocardiográfica à TRC podem não ser simultâneas, pelo que doentes que exibem melhoria clínica podem não apresentar melhoria ecocardiográfica ou vice-versa.

De uma forma geral, os doentes em FA apresentaram benefícios nos parâmetros clínicos e funcionais com a utilização da TRC. O facto de se ter verificado nestes doentes uma mortalidade superior aos doentes em RS, não invalida que se utilize esta terapêutica da qual podem beneficiar, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida. Sabendo

que a utilização de recursos em saúde associada à IC está diretamente relacionada com uma qualidade de vida diminuída, importa ajustar os padrões de tratamento em função de resultados que tenham um verdadeiro impacto na vivência da doença.

Uma explicação hipotética para a falta de consenso entre os estudos nos *outcomes* analisados pode estar relacionada com o momento do *follow-up* em que se fazem as comparações. Podem ser grandes as diferenças entre avaliações da resposta à TRC feitas aos 6 meses, aos 12, ou noutros períodos do seguimento. Comparações entre estudos devem ser feitas com o mesmo tempo de seguimento, e este deve ser prolongado. Ainda mais se percebe que o *follow-up* deve ser longo se considerarmos que a ablação AV é realizada, na maioria dos casos, 2 ou 3 meses depois da implantação do dispositivo de ressincronização.

Estas diferenças de resultados podem também ser explicadas por desigualdades no desenho de estudo, baixas taxas de inclusão, diferentes estratégias (uso de CRT-D, localização do eletrodo ventricular esquerdo) e erros de interpretação. Além disso, fatores como a diminuição da função auricular (diminuição da contração auricular) e a presença de fármacos adicionais podem ter efeitos potenciais nos resultados (Szili-Torok, et al., 2008).

Este trabalho incluiu artigos com vários desenhos de estudo, bem como, resumos e estudos não publicados, de forma a diminuir o risco de viés de publicação e a melhorar a sensibilidade e o poder da metanálise.

Outras questões ficam por esclarecer: comprovando-se que a ablação AV amplia os benefícios da TRC nos doentes em FA, deverão todos os doentes ser submetidos a esse procedimento? Deverá a ablação ser realizada em doentes portadores de pacemaker biventricular que apresentam FA paroxística? O surgimento de FA “de novo” em doentes já com TRC conduzirá aos mesmos efeitos observados nos doentes em FA permanente que implantam o dispositivo de ressincronização? A TRC reduz a probabilidade de desenvolver FA? Não beneficiarão da TRC os doentes em FA com função ventricular esquerda normal?

Limitações: Como em qualquer metanálise, algumas limitações devem ser reconhecidas. Este trabalho é um somatório de resultados individuais e reflete a qualidade dos mesmos. Nesse sentido, cabe salientar que esta metanálise incluiu maioritariamente

estudos não aleatorizados e controlados, alguns com pequeno tamanho amostral, pelo que não podemos excluir fatores de confundimento como uma explicação alternativa para os nossos resultados. Além disso, esta metanálise foi concretizada a partir dos dados disponíveis na publicação de cada um dos artigos incluídos e não dos dados brutos de cada um dos estudos.

Poderão existir vieses de publicação, compreendendo a dificuldade de acesso a todos os artigos do assunto.

A definição de *responder* à TRC variou entre os estudos, logo não existiu uniformidade de critérios o que poderá ter prejudicado a homogeneidade das amostras. Seria útil em estudos futuros uniformizar a definição de *responder*.

A heterogenia estatística significativa esteve presente em várias análises e constituiu uma limitação importante. Foram aplicadas análises de sensibilidade para explorar as razões da heterogeneidade, ainda que em algumas situações não se tenha conseguido esclarecer as suas causas. Como não puderam ser controladas todas as variáveis dentro de cada um dos estudos, existem certamente fatores que poderão ter causado um enviesamento dos resultados e imprecisão na estimativa, e quando cruzados podem ter dado origem a conclusões que não são na totalidade verdadeiras.

Outras limitações foram as seguintes: o número total de doentes por grupo foi muito diferente, com menor número de indivíduos em FA; as diferenças na duração do *follow-up*; os estudos incluíram indivíduos em FA paroxística, persistente e permanente, fator que pode influenciar os *endpoints* em estudo; foram excluídos estudos não publicados em inglês ou português.

Caraterísticas potencialmente influenciadoras dos resultados, como a programação dos dispositivos de ressincronização e a localização do eletrodo de estimulação do VE, particularmente em áreas de enfarte com consequente diminuição da probabilidade de resposta à TRC, não foram possíveis de extrair da maioria dos artigos.

Além do referido, alguns estudos incluíram alguns indivíduos com cardioversor-desfibrilhador implantável em combinação com a TRC, podendo influenciar os resultados, pois o seu uso parece reduzir a morte súbita e a mortalidade cardíaca, e não ter efeito na mortalidade por IC (Packer et al., 2009). É também conhecida a importância da FA na indução de choques inapropriados em pacientes com CRT-D e o impacto dos mesmos na qualidade de vida e risco de mortalidade. A informação acerca

da presença destes dispositivos nos grupos em estudo seria uma mais-valia para este trabalho (Sweeney et al., 2005).

Por fim, muitas variáveis não eram comuns a vários estudos, o que limitou a possibilidade de serem retiradas mais conclusões. Os desfechos “complicações” e “sucesso da implantação” não foram avaliados, apesar de tal ser pertinente.

Implicações para a prática clínica: Este estudo reforça a premissa de que a TRC confere benefícios aos pacientes com FA, os quais são mais significativos com a realização de ablação nodal AV, apoiando a sua utilização em doentes com IC e em FA. Estes resultados resumem o estado atual do conhecimento, contudo, não formam a base para a mudança na prática clínica.

Implicações para a investigação: Existe uma necessidade de consolidar esta evidência, avaliando a resposta à TRC em indivíduos com FA e estudando a necessidade de ablação AV, com a realização de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, com grande número de doentes e *follow-up* prolongado, de forma a produzir conhecimento devidamente fundamentado e uma tomada de decisão definitiva.

Conclusão: Esta metanálise demonstrou que os doentes com IC em FA apresentam benefícios com a TRC, ainda que mais discretos do que aqueles verificados nos doentes em RS. Contudo, comparativamente com os últimos, aqueles doentes apresentam risco aumentado de mortalidade total e de não resposta à terapêutica. A ablação da junção auriculoventricular está associada à redução da mortalidade total e cardiovascular e da taxa de *non-responders*, pelo que deve ser considerada um procedimento fundamental numa estratégia combinada para obter os melhores resultados da TRC nos doentes em FA. Para confirmar estes resultados, são necessários ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, W. T., Fisher, W. G., Smith, A. L., Delurgio, D. B., Leon, A. R., Loh, E., et al. (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346(24), 1845-1853.
- Acena, M., Regoli, F., & Auricchio, A. (2012). Cardiac Resynchronization Therapy. Indications and Contraindications. *Rev Esp Cardiol*.
- Adabag, S., Roukoz, H., Anand, I. S., & Moss, A. J. (2011). Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 58(9), 935-941.
- Ahmed, A., Thornton, P., Perry, G. J., Allman, R. M., & DeLong, J. F. (2004). Impact of atrial fibrillation on mortality and readmission in older adults hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6(4), 421-426.
- Aronow, W. S., Ahn, C., & Kronzon, I. (2001). Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *Am J Cardiol*, 87(2), 224-225, A228-229.
- Association., T. C. C. o. t. N. Y. H. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels (9 ed., pp. 253-256). Boston: Mass: Little, Brown & Co.
- Auricchio, A., & Prinzen, F. W. (2011). Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. *Circ J*, 75(3), 521-527.
- Auricchio, A., & Regoli, F. (2011). Past, present, and future of CRT. *Heart Fail Rev*, 16(3), 205-214.
- Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., Block, M., Vogt, J., Bakker, P., et al. (2002). Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 39(12), 2026-2033.
- Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., Poole, J. E., Packer, D. L., Boineau, R., et al. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352(3), 225-237.
- Bartunek, J., & Vanderheyden, M. (2008). Cardiac dyssynchrony in congestive heart failure and atrial fibrillation: integrating regularization and resynchronization. *J Am Coll Cardiol*, 52(15), 1247-1249.
- Bax, J. J., Abraham, T., Barold, S. S., Breithardt, O. A., Fung, J. W., Garrigue, S., et al. (2005). Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol*, 46(12), 2168-2182.

- Berry, C., Murdoch, D. R., & McMurray, J. J. (2001). Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 3(3), 283-291.
- Bhatia, V., Bhatia, R., Dhindsa, S., & Virk, A. (2003). Cardiac resynchronization therapy in heart failure: recent advances and new insights. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 3(3), 129-142.
- Boriani, G., Gasparini, M., Landolina, M., Lunati, M., Proclemer, A., Lonardi, G., et al. (2011). Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 13(8), 868-876.
- Brignole, M., Gammage, M., Puggioni, E., Alboni, P., Raviele, A., Sutton, R., et al. (2005). Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 26(7), 712-722.
- Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D. A., De Marco, T., et al. (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350(21), 2140-2150.
- Buck, S., Rienstra, M., Maass, A. H., Nieuwland, W., Van Veldhuisen, D. J., & Van Gelder, I. C. (2008). Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace*, 10(5), 558-565.
- Bui, A. L., Horwich, T. B., & Fonarow, G. C. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8(1), 30-41.
- Cabrera-Bueno, F., Peña-Hernández, J., Fernández-Pastor, J., Barrera-Cordero, A., García-Pinilla, J. M., Gómez-Doblas, J. J., et al. (2008). [Benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation who have not undergone atrioventricular node ablation]. *Rev Esp Cardiol*, 61(4), 422-425.
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31(19), 2369-2429.
- Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T., Walker, S., Varma, C., Linde, C., et al. (2001). Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344(12), 873-880.
- Ceia, F., Fonseca, C., Mota, T., Morais, H., Matias, F., de Sousa, A., et al. (2002). Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*, 4(4), 531-539.
- Cleland, J., Calvert, M., Verboven, Y., & Freemantle, M. (2009). Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CArdiac RESynchronization Heart-Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*, 157(3), 457-466.

- Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., et al. (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352(15), 1539-1549.
- Cuculich, P. S., & Joseph, S. (2011). Cardiac resynchronization therapy: what? Who? When? How? *Am J Med*, 124(9), 813-815.
- Curtis, J. P., Sokol, S. I., Wang, Y., Rathore, S. S., Ko, D. T., Jadbabaie, F., et al. (2003). The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 42(4), 736-742.
- Delnoy, P. P., Ottervanger, J. P., Luttikhuis, H. O., Elvan, A., Misier, A. R., Beukema, W. P., et al. (2007). Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*, 99(9), 1252-1257.
- Denolin, H., Kuhn, H., Krayenbuehl, H. P., Loogen, F., & Reale, A. (1983). The definition of heart failure. *European Heart Journal*, 4, 445-448.
- Dickstein, K., Bogale, N., Priori, S., Auricchio, A., Cleland, J. G., Gitt, A., et al. (2009). The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*, 30(20), 2450-2460.
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., et al. (2008). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 29(19), 2388-2442.
- Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Daubert, J. C., Linde, C., McMurray, J., et al. (2010). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 31(21), 2677-2687.
- Dong, K., Shen, W. K., Powell, B. D., Dong, Y. X., Rea, R. F., Friedman, P. A., et al. (2010). Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 7(9), 1240-1245.
- Doshi, R. N., Daoud, E. G., Fellows, C., Turk, K., Duran, A., Hamdan, M. H., et al. (2005). Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16(11), 1160-1165.
- Dries, D. L., Exner, D. V., Gersh, B. J., Domanski, M. J., Waclawiw, M. A., & Stevenson, L. W. (1998). Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in

patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol*, 32(3), 695-703.

Eitel, C., Hindricks, G., & Piorkowski, C. (2011). Emerging Cardiac Resynchronisation Therapy Indications. *Eurpoean Cardiology*, 7(1), 29-33.

Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A., Freedman, R. A., Gettes, L. S., et al. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 51(21), e1-62.

Etienne, Y., Mansourati, J., Gilard, M., Valls-Bertault, V., Boschhat, J., Benditt, D. G., et al. (1999). Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 83(7), 1138-1140, A1139.

Ferreira, A. M., Adragão, P., Cavaco, D. M., Candeias, R., Morgado, F. B., Santos, K. R., et al. (2008). Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*, 10(7), 809-815.

Fonseca, C. (2008). *Insuficiência Cardíaca - Uma Epidemia do Século XXI - O Desafio do diagnóstico*. Universidade Nova de Lisboa.

Ganesan, A. N., Brooks, A. G., Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2012). Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 59(8), 719-726.

Garrigue, S., Bordachar, P., Reuter, S., Jaïs, P., Haïssaguerre, M., & Clementy, J. (2003). Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev*, 7(4), 315-324.

Gasparini, M., Auricchio, A., Metra, M., Regoli, F., Fantoni, C., Lamp, B., et al. (2008). Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 29(13), 1644-1652.

Gasparini, M., Auricchio, A., Regoli, F., Fantoni, C., Kawabata, M., Galimberti, P., et al. (2006). Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 48(4), 734-743.

- Gasparini, M., Lunati, M., Santini, M., Tritto, M., Curnis, A., Bocchiardo, M., et al. (2006). Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29 Suppl 2, S2-10.
- Geng, J., Wu, B., Zheng, L., & Zhu, J. (2011). Heart failure patients selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Intern Med*, 22(1), 32-38.
- Hamdan, M. H., Freedman, R. A., Gilbert, E. M., Dimarco, J. P., Ellenbogen, K. A., & Page, R. L. (2006). Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29(10), 1081-1088.
- Hay, I., Melenovsky, V., Fetters, B. J., Judge, D. P., Kramer, A., Spinelli, J., et al. (2004). Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation*, 110(22), 3404-3410.
- Hayano, M., Shizuta, S., Nakao, T., Doi, T., Kimura, T., Andou, K., et al. (2010). Cardiac resynchronization therapy for patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *JACC*, 55(10A).
- Hayes, D. L., Boehmer, J. P., Day, J. D., Gilliam, F. R., Heidenreich, P. A., Seth, M., et al. (2011). Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*, 8(9), 1469-1475.
- Healey, J. S., Hohnloser, S. H., Exner, D. V., Birnie, D. H., Parkash, R., Connolly, S. J., et al. (2012). Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*, 5(5), 566-570.
- Heist, E. K., & Ruskin, J. N. (2006). Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 48(4), 256-269.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560.
- Higgins, S. L., Hummel, J. D., Niazi, I. K., Giudici, M. C., Worley, S. J., Saxon, L. A., et al. (2003). Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 42(8), 1454-1459.
- Himmel, F., Reppel, M., Mortensen, K., Schunkert, H., & Bode, F. (2012). A Strategy to Achieve CRT Response in Permanent Atrial Fibrillation without Obligatory Atrioventricular Node Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(8), 943-947.
- Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., et al. (2009). 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14), e391-479.

Iuliano, S., Fisher, S. G., Karasik, P. E., Fletcher, R. D., Singh, S. N., & Failure, D. o. V. A. S. T. o. A. T. i. C. H. (2002). QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 143(6), 1085-1091.

Jeevanantham, V., Daubert, J. P., & Zareba, W. (2009). Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: an update. *Cardiol J*, 16(3), 197-209.

Kamath, G. S., Cotiga, D., Koneru, J. N., Arshad, A., Pierce, W., Aziz, E. F., et al. (2009). The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 53(12), 1050-1055.

Kamath, G. S., & Steinberg, J. S. (2009). Cardiac resynchronization therapy and atrial fibrillation. *Cardiol J*, 16(1), 4-10.

Khadjooi, K., Foley, P. W., Chalil, S., Anthony, J., Smith, R. E., Frenneaux, M. P., et al. (2008). Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 94(7), 879-883.

Khan, M. N., Jaïs, P., Cummings, J., Di Biase, L., Sanders, P., Martin, D. O., et al. (2008). Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359(17), 1778-1785.

Kim, K. H., Miyazaki, C., Oh, J. K., Masaki, M., Cha, Y.-M., Esipnosa, R. E., et al. (2009). Differences of the response of cardiac resynchronization therapy according to the presence of atrial fibrillation. [[Abstract]]. *Circulation*, 120(S788).

Kiès, P., Leclercq, C., Bleeker, G. B., Crocq, C., Molhoek, S. G., Poulain, C., et al. (2006). Cardiac resynchronisation therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart*, 92(4), 490-494.

Koplan, B. A., Kaplan, A. J., Weiner, S., Jones, P. W., Seth, M., & Christman, S. A. (2009). Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*, 53(4), 355-360.

Krishnan, S. C., Schuger, C. D., & Goldstein, S. (2002). Sudden death in heart failure: underlying electrophysiological mechanisms. *Heart Fail Rev*, 7(3), 255-260.

Leclercq, C., Victor, F., Alonso, C., Pavin, D., d'Allones, G. R., Bansard, J. Y., et al. (2000). Comparative Effects of Permanent Biventricular Pacing for Refractory Heart Failure in Patients With Stable Sinus Rhythm or Chronic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 85, 1154-1156.

Leclercq, C., Walker, S., Linde, C., Clementy, J., Marshall, A. J., Ritter, P., et al. (2002). Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 23(22), 1780-1787.

- Leon, A. R., Greenberg, J. M., Kanuru, N., Baker, C. M., Mera, F. V., Smith, A. L., et al. (2002). Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*, 39(8), 1258-1263.
- Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., Garrigue, S., Lavergne, T., Cazeau, S., et al. (2002). Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*, 40(1), 111-118.
- Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Leip, E. P., Beiser, A., D'Agostino, R. B., Kannel, W. B., et al. (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106(24), 3068-3072.
- Lo, M., & Obel, O. (2011). Maximizing cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 2, 584-593.
- Lubitz, S. A., Benjamin, E. J., & Ellinor, P. T. (2010). Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin*, 6(2), 187-200.
- Luedorff, G., Grove, R., Kowalski, M., Wolff, E., Thale, J., & Kranig, W. (2011). Impact of chronic atrial fibrillation in patients with severe heart failure and indication for CRT: data of two registries with 711 patients (1999-2006 and 2007-6/2008). *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 22(4), 226-232.
- Machado, M., Falcão, L. M., & Ravara, L. (2006). Prevenção da morte súbita na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol*, 25(7-8), 727-762.
- Maisel, W. H., & Stevenson, L. W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 91(6A), 2D-8D.
- McAlister, F. A., Ezekowitz, J. A., Wiebe, N., Rowe, B., Spooner, C., Crumley, E., et al. (2004). Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 141(5), 381-390.
- Melenovsky, V., Hay, I., Fetis, B. J., Borlaug, B. A., Kramer, A., Pastore, J. M., et al. (2005). Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 26(7), 705-711.
- Molhoek, S. G., Bax, J. J., Bleeker, G. B., Boersma, E., van Erven, L., Steendijk, P., et al. (2004). Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 94(12), 1506-1509.
- Nascimento, C., Pereira, T., Providência, R., & Rodrigues, P. (2012). Benefícios clínicos da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

- Neuberger, H.-R., Mewis, C., Veldhuisen, D. J. v., Schotten, U., Gelder, I. C. v., Allessie, M. A., et al. (2007). Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *European Heart Journal*, 28(21), 2568–2577.
- Packer, D. L., Prutkin, J. M., Hellkamp, A. S., Mitchell, L. B., Bernstein, R. C., Wood, F., et al. (2009). Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*, 120(22), 2170-2176.
- Padeletti, L., Musilli, N., Porciani, M. C., Colella, A., Di Biase, L., Ricciardi, G., et al. (2004). Atrial fibrillation and cardiac resynchronization therapy: the MASCOT study. *Europace*, 5 Suppl 1, S49-54.
- Perings, C. PAF-HEFT (Permanent Atrial Fibrillation in Heart Failure Trial). from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00839566>
- Puggioni, E., Brignole, M., Gammage, M., Soldati, E., Bongiorni, M. G., Simantirakis, E. N., et al. (2004). Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 43(2), 234-238.
- Puglisi, A., Gasparini, M., Lunati, M., Sassara, M., Padeletti, L., Landolina, M., et al. (2008). Persistent atrial fibrillation worsens heart rate variability, activity and heart rate, as shown by a continuous monitoring by implantable biventricular pacemakers in heart failure patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(7), 693-701.
- Rathore, S. S., Curtis, J. P., Wang, Y., Bristow, M. R., & Krumholz, H. M. (2003). Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 289(7), 871-878.
- Rivero-Ayerza, M., Theuns, D. A., Garcia-Garcia, H. M., Boersma, E., Simoons, M., & Jordaens, L. J. (2006). Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 27(22), 2682-2688.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., et al. (2012). Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), e2-e220.
- Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (2005). *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*.
- Rubenstein, J. C., & Roth, J. A. (2011). Atrioventricular junction ablation and pacemaker implantation for heart failure associated with atrial fibrillation: potential issues and therapies in the setting of acute heart failure syndrome. *Heart Fail Rev*, 16(5), 457-465.
- Sanders, P., Morton, J. B., Davidson, N. C., Spence, S. J., Vohra, J. K., Sparks, P. B., et al. (2003). Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*, 108(12), 1461-1468.

- Sanoski, C. A. (2009). Clinical, economic, and quality of life impact of atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm*, 15(6 Suppl B), S4-9.
- Savelieva, I., & John Camm, A. (2004). Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace*, 5 Suppl 1, S5-19.
- Schütte, F., Lüdorff, G., Grove, R., Kranig, W., & Thale, J. (2009). Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology Journal*, 16(3), 246-249.
- Seiler, J., & Stevenson, W. G. (2010). Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Cardiol Rev*, 18(1), 38-50.
- Seixas-Cambão, M., & Leite-Moreira, A. F. (2009). Fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica. *Rev Port Cardiol*, 28(4), 439-471.
- Shen, W. AV Node Ablation and Pacemaker Therapy Compared to Drug Therapy for Atrial Fibrillation - Pilot Study (PACIFIC). from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00589303>
- Smit, M. D., Maass, A. H., Hillege, H. L., Wiesfeld, A. C., Van Veldhuisen, D. J., & Van Gelder, I. C. (2011). Prognostic importance of natriuretic peptides and atrial fibrillation in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 13(5), 543-550.
- St John Sutton, M. G., Plappert, T., Abraham, W. T., Smith, A. L., DeLurgio, D. B., Leon, A. R., et al. (2003). Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*, 107(15), 1985-1990.
- Steinberg, J. S. (2006). Desperately seeking a randomized clinical trial of resynchronization therapy for patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 48(4), 744-746.
- Sweeney, M. O., Wathen, M. S., Volosin, K., Abdalla, I., DeGroot, P. J., Otterness, M. F., et al. (2005). Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT REduces Shock ThErapiEs (PainFREE Rx II) trial. *Circulation*, 111(22), 2898-2905.
- Szili-Torok, T., Mihalcz, A., & Jordaens, L. (2008). The 'Happy Ending Problem' of cardiac pacing? Cardiac resynchronization therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure after atrioventricular junction ablation. *Europace*, 10(7), 779-781.
- Tolosana, J. M., Arnau, A. M., Madrid, A. H., Macias, A., Lozano, I. F., Osca, J., et al. (2012). Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *Eur J Heart Fail*.
- Tolosana, J. M., Hernandez Madrid, A., Brugada, J., Sitges, M., Garcia Bolao, I., Fernandez Lozano, I., et al. (2008). Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with

atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol*, 102(4), 444-449.

Tracy, C. M., Epstein, A. E., Darbar, D., Dimarco, J. P., Dunbar, S. B., Estes, N. A., et al. (2012). 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*, 9(10), 1737-1753.

Upadhyay, G. A., Choudhry, N. K., Auricchio, A., Ruskin, J., & Singh, J. P. (2008). Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 52(15), 1239-1246.

van Bommel, R. J., Borleffs, C. J., Ypenburg, C., Marsan, N. A., Delgado, V., Bertini, M., et al. (2010). Morbidity and mortality in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: influence of pre-implantation characteristics on long-term outcome. *Eur Heart J*, 31(22), 2783-2790.

Vardas, P. E., Auricchio, A., Blanc, J. J., Daubert, J. C., Drexler, H., Ector, H., et al. (2007). Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 28(18), 2256-2295.

Wang, D. M., Yu, H. B., Qi, S. Y., Ding, C., Wang, G., Han, Y. L., et al. (2012). [Causes of non-response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with permanent atrial fibrillation]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 40(9), 757-761.

Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., Leip, E. P., Wolf, P. A., et al. (2003). Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 107(23), 2920-2925.

Wein, S., Voskoboinik, A., Wein, L., Billah, B., & Krum, H. (2010). Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*, 16(5), 432-438.

Wells, G., Parkash, R., Healey, J. S., Talajic, M., Arnold, J. M., Sullivan, S., et al. (2011). Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 183(4), 421-429.

Whitbeck, M. G., Charnigo, R. J., Khairy, P., Ziada, K., Bailey, A. L., Zegarra, M. M., et al. (2012). Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*.

Wilton, S. B., Kavanagh, K. M., Aggarwal, S. G., Philippon, F., Yee, R., Cowan, K., et al. (2011). Association of rate-controlled persistent atrial fibrillation with clinical outcome and ventricular remodelling in recipients of cardiac resynchronization therapy. *Can J Cardiol*, 27(6), 787-793.

Wilton, S. B., Leung, A. A., Ghali, W. A., Faris, P., & Exner, D. V. (2011). Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 8(7), 1088-1094.

Wo, H.-T., Chang, P.-C., Chen, T.-H., & Wang, C.-C. (2011). Cardiac resynchronization therapy in patients with and without atrial fibrillation. *Acta Cardiol Sin*, 27, 46-51.

Young, J. B., Abraham, W. T., Smith, A. L., Leon, A. R., Lieberman, R., Wilkoff, B., et al. (2003). Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 289(20), 2685-2694.

Yu, C.-M., Bleeker, G. B., Fung, J. W.-H., Schalij, M. J., Zhang, O., van der Wall, E. E., et al. (2005). Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 112, 1580-1586.

ANEXOS

ANEXO I – CHECKLIST PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

		Sim	Não
Pacientes:	Estuda pacientes com FA, sujeitos ou não a ablação auriculoventricular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Estuda pacientes em RS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes têm IC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes têm FEVE $\leq 35\%$?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes estão na classe NYHA II – IV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenção:	Os grupos FA e RS receberam TRC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metodologia:	Os critérios de inclusão e exclusão são especificados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	O follow-up é ≥ 6 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eventos:	Inclui algum dos seguintes eventos: mortalidade total, mortalidade cardiovascular, hospitalização por IC, classe NYHA, parâmetros ecocardiográficos, qualidade de vida, distância percorrida na prova de marcha dos 6 min, não respondedores à terapêutica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados:	Compara os indivíduos em FA com os que apresentam RS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desenho:	É um ensaio clínico controlado aleatorizado ou estudo observacional de coorte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nota: Incluir os artigos que obtenham resposta “sim” a todas as questões.

ANEXO II – CARATERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE

Caraterísticas	Leclercq 2000		Linde 2002		Molhoek 2004		Gasparini 2006		Delnoy 2007		Buck 2008		Cabrera-Bueno 2008	
	FA n = 15	RS n = 22	FA n = 64	RS n = 67	FA n = 30	RS n = 30	FA n = 162	RS n = 511	FA n = 96	RS n = 167	FA n = 56	RS n = 58	FA n = 15	RS n = 40
Idade média (anos)	68 ± 6	67 ± 8	65 ± 9	63 ± 10	63 ± 10	68 ± 8	66 ± 8	63 ± 10	73 ± 8	72 ± 9	63 ± 11	62 ± 12	65 ± 7	64 ± 10
Gênero masculino (%)			81	75	90	80	85,8	77,3	75	68	70	79	80	75
Duração da FA (meses)			3		3						13,3			
Cardiopatia isquêmica (%)	4 (27)	10 (46)	17 (27)	25 (37)	NA	NA	60 (37)	240 (47)	31 (32)	69 (41)	21 (38)	29 (50)	7 (47)	15 (38)
Comorbilidades														
Diabetes (%)											7 (13)	11 (13)		
Hipertensão arterial (%)											19 (34)	16 (28)		
CABG (%)														
CC prévia (%)											24 (43)	14 (24)		
Classe NYHA (média)	3 ± 1	3 ± 0,4			3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4								
Classe NYHA II (%)							5 (3)	51 (10)	20 (21)	53 (32)	6 (11)	3(5)		
Classe NYHA III (%)	10 (66)	16 (72)							60 (63)	105 (63)	45 (80)	50 (86)		
Classe NYHA III-IV (%)	15 (100)	22 (100)	64 (100)	67 (100)			154 (97)	452 (90)						
Índice QVM (0-105)									32 ± 15	35 ± 17				
PM6 (m)			328 ± 80	320 ± 97	227 ± 113	262 ± 97	311 ± 107	332 ± 117	262 ± 129	238 ± 124	SI	SI	SI	SI
Pico VO ₂ (ml/min/kg)	11	13	13	14			12	13			14	14		
Eletrocardiograma														
FC (bpm)	96 ± 9	81 ± 7	74 ± 5	75 ± 13										
BCRE (%)			NA	58 (87)					48 (51)	123 (75)	30 (54)	42 (72)		
Duração QRS (ms)	186 ± 23	178 ± 23	206 ± 19	176 ± 19	205 ± 15	180 ± 33	165 ± 36	165 ± 30	171 ± 35	171 ± 32	165 ± 35	170 ± 30	170 ± 36	171 ± 22
Intervalo PR (ms)	NA	260 ± 30	NA	215 ± 43										

Caraterísticas	Leclercq 2000		Linde 2002		Molhoek 2004		Gasparini 2006		Delnoy 2007		Buck 2008		Cabrera-Bueno 2008	
	FA n = 15	RS n = 22	FA n = 64	RS n = 67	FA n = 30	RS n = 30	FA n = 162	RS n = 511	FA n = 96	RS n = 167	FA n = 56	RS n = 58	FA n = 15	RS n = 40
Ecocardiograma														
DDVE (mm)			68	73	76	74	66	67						
DSVE (mm)					67	68								
FE (%)	24 ± 4	22 ± 6	26 ± 10	22 ± 8	20 ± 11	23 ± 8	26 ± 7	26 ± 7	25 ± 10	22 ± 10	23 ± 8	23 ± 8	21 ± 8	22 ± 6
VDVE (ml)									193 ± 79	231 ± 105	214 ± 75	211 ± 65	128 ± 31	123 ± 52
VSVE (ml)							186	196	144 ± 72	182 ± 96	163 ± 63	162 ± 63	102 ± 26	96 ± 44
IM (%)									45 (52)	77 (50)	15 (27)	7 (12)		
Área AE (mm)									52	46	62	58		
Medicação														
Diureticos (%)			63 (98)	63 (94)	30 (100)	30 (100)	148 (91)	449 (88)			51 (91)	55 (95)	15 (100)	40 (100)
B-bloqueadores (%)			14 (22)	19 (28)			135 (83)	424 (83)	54 (60)		38 (68)	45 (78)	14 (93)	36 (90)
Espironolactona (%)			10 (15)	15 (22)									11 (73)	29 (73)
Amiodarona (%)			14 (22)	21 (31)					11 (12)		20 (36)	11 (19)		
IECA/ARA II (%)			64 (100)	64 (96)			152 (94)	460 (90)			54 (96)	52 (90)	14 (93)	38 (95)
Digitálicos (%)									56 (62)		14 (25)	9 (16)		
Anticoagulantes (%)					30 (100)	30 (100)								
Ant. aldosterona (%)							85 (53)	267 (53)						
Ablação AV prévia (%)	15 (100)	22 (100)	40 (63)		17 (57)				20 (21)					
Follow-up médio (meses)	14	14	12	12	19	25	25	26	23	23	18	18	6	6
Pacemaker prévio (%)	2 (13)	5 (22)	36 (56)						37 (39)	31 (19)				
TRC com CDI (%)					13 (43)	15 (50)	79 (49)	299 (59)						
Tipo de estudo	Prospetivo		Prospetivo		Prospetivo		Prospetivo		Prospetivo		Prospetivo		Retrospectivo	

Caraterísticas	Ferreira 2008		Gasparini 2008		Khadjooi 2008		Tolosana 2008		Schutte 2009		Kim 2009		Wo 2011	
	FA n = 53	RS n = 78	FA n = 243	RS n = 1042	FA n = 86	RS n = 209	FA n = 126	RS n = 344	FA n = 36	RS n = 64	FA n = 26	RS n = 96	FA n = 16	RS n = 40
Idade média (anos)	69 ± 9	66 ± 10	66 ± 9	63 ± 10	72 ± 10	68 ± 11	69 ± 7	67 ± 9					68 ± 13	66 ± 14
Género masculino (%)	94	74	82	75	86	77	81	76	NA	NA	NA	NA	69	67
Duração da FA (meses)									34					
Cardiopatía isquémica (%)	28 (53)	41 (53)	97 (40)	497 (48)	58 (67)	149 (71)	40 (31)	162 (42)	SI	SI	SI	SI	8 (50)	10 (25)
Comorbilidades														
Diabetes (%)					16 (19)	33 (16)							6 (38)	16 (40)
Hipertensão arterial (%)					23 (27)	57 (27)							8 (50)	21 (53)
CABG (%)					15 (17)	47 (22)								
CC prévia (%)														
Classe NYHA (média)			3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,6					3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1				
Classe NYHA II (%)	6 (11)	7 (9)	10 (4)	60 (6)										
Classe NYHA III (%)	42 (79)	61 (78)	193 (79)	826 (79)										
Classe NYHA III-IV (%)							112 (89)	266 (73)						
Índice QVM (0-105)							45 ± 21	48 ± 22			51 ± 19	54 ± 21		
PM6 (m)	SI	SI	SI	SI	213 ± 93	231 ± 112	210 ± 163	244 ± 156	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Pico VO ₂ (ml/min/kg)														
Eletrocardiograma														
FC (bpm)														
BCRE (%)														
Duração QRS (ms)	SI	SI	161 ± 32	170 ± 28	160 ± 23	158 ± 26	170 ± 33	166 ± 32	184 ± 6	172 ± 4	SI	SI	166 ± 23	168 ± 18
Intervalo PR (ms)														

Caraterísticas	Ferreira 2008		Gasparini 2008		Khadjooi 2008		Tolosana 2008		Schutte 2009		Kim 2009		Wo 2011	
	FA n = 53	RS n = 78	FA n = 243	RS n = 1042	FA n = 86	RS n = 209	FA n = 126	RS n = 344	FA n = 36	RS n = 64	FA n = 26	RS n = 96	FA n = 16	RS n = 40
Ecocardiograma														
DDVE (mm)							71	70	68	68				
DSVE (mm)							57	57						
FE (%)	25 ± 9	26 ± 9	24 ± 7	26 ± 8	26 ± 12	25 ± 12	26 ± 8	25 ± 9	24 ± 2	25 ± 1	27 ± 8	25 ± 7	27 ± 7	26 ± 7
VDVE (ml)														
VSVE (ml)											139 ± 61	156 ± 66		
IM (%)														
Área AE (mm)			56	51										
Medicação														
Diureticos (%)	53 (100)	76 (97)	224 (92)	938 (90)	81 (94)	182 (87)	115 (91)	290 (85)					16 (100)	32 (80)
B-bloqueadores (%)	31 (59)	48 (62)	194 (80)	833 (80)	42 (49)	101 (48)	62 (50)	182 (54)					12 (75)	32 (80)
Espironolactona (%)	20 (38)	32 (41)			37 (43)	91 (44)	60 (48)	129 (38)					11 (69)	14 (35)
Amiodarona (%)	23 (43)	46 (59)	108 (44)	259 (25)	10 (12)	14 (7)								
IECA/ARA II (%)	52 (98)	76 (97)	228 (94)	948 (91)	81 (94)	181 (87)							14 (88)	33 (83)
Digitálicos (%)	31 (59)	31 (40)	171 (70)	550 (53)	27 (31)	13 (6)	79 (63)	106 (32)					8 (50)	17 (43)
Anticoagulantes (%)														
Ant. aldosterona (%)			140 (58)	548 (53)										
Ablação AV prévia (%)														
Follow-up médio (meses)	29	29	34	34	24	22	12	12	11	11	6	6	6	6
Pacemaker prévio (%)														
TRC com CDI (%)	43	59					65 (52)	215 (63)						
Tipo de estudo	Retrospectivo		Retrospectivo		Prospetivo		Retrospectivo		Retrospectivo				Retrospectivo	

Caraterísticas	Luedorff 2011		Wilton 2011		Tolosana 2012		Himmel 2012		Nascimento 2012	
	FA n = 139	RS n = 445	FA n = 19	RS n = 67	FA n = 46	RS n = 156	FA n = 46	RS n = 230	FA n = 128	RS n = 264
Idade média (anos)	71 ± 7	68 ± 9	68 ± 7	69 ± 12	68 ± 9	66 ± 9	69 ± 9	70 ± 8	68 ± 10	63 ± 10
Gênero masculino (%)	81	71	89	88	71	77			84	67
Duração da FA (meses)	36									
Cardiopatia isquêmica (%)	71 (51)	235 (51)	2 (12)	25 (38)	15 (32)	74 (47)	29 (63)	142 (62)	45 (42)	80 (38)
Comorbilidades										
Diabetes (%)							20 (43)	93 (40)	27 (27)	52 (36)
Hipertensão arterial (%)							31 (67)	149 (65)	54 (55)	69 (48)
CABG (%)									10 (11)	13 (10)
CC prévia (%)										
Classe NYHA (média)	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4					3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,5
Classe NYHA II (%)									9 (7)	31 (12)
Classe NYHA III (%)			17 (89)	61 (91)	38 (83)	143 (92)			91 (73)	208 (79)
Classe NYHA III-IV (%)	139 (100)	445 (100)	19 (100)	67 (100)	46 (100)	156 (100)	46 (100)	230 (100)	116 (91)	231 (88)
Índice QVM (0-105)			62 ± 24	62 ± 22	50 ± 17	55 ± 16				
PM6 (m)	SI	SI	191 ± 99	266 ± 121	226 ± 101	267 ± 106				
Pico VO ₂ (ml/min/kg)										
Eletrocardiograma										
FC (bpm)										
BCRE (%)										
Duração QRS (ms)	165 ± 29	171 ± 38	169 ± 36	157 ± 41	160 ± 31	162 ± 29	SI	SI	145 ± 24	151 ± 23
Intervalo PR (ms)										

Caraterísticas	Luedorff 2011		Wilton 2011		Tolosana 2012		Himmel 2012		Nascimento 2012	
	FA n = 139	RS n = 445	FA n = 19	RS n = 67	FA n = 46	RS n = 156	FA n = 46	RS n = 230	FA n = 128	RS n = 264
Ecocardiograma										
DDVE (mm)	64	66							71	74
DSVE (mm)									60	62
FE (%)	25 ± 8	25 ± 8	23 ± 9	26 ± 7	25 ± 6	25 ± 7	24 ± 7	22 ± 7	25 ± 6	25 ± 6
VDVE (ml)					204 ± 55	224 ± 66			225 ± 71	252 ± 91
VSVE (ml)			176 ± 86	165 ± 95	149 ± 48	166 ± 60			166 ± 52	186 ± 76
IM (%)									69	146
Área AE (mm)	51	46					52	46		
Medicação										
Diureticos (%)							39 (85)	223 (97)	88 (92)	102 (90)
B-bloqueadores (%)			19 (100)	58 (87)	30 (65)	124 (79)	43 (93)	184 (80)	60 (62)	84 (74)
Espironolactona (%)			10 (53)	44 (66)			19 (41)	115 (50)	58 (61)	73 (64)
Amiodarona (%)			4 (21)	18 (27)			17 (37)	23 (10)		
IECA/ARA II (%)			19 (100)	65 (97)	38 (82)	134 (85)	42 (91)	219 (95)		
Digitálicos (%)					28 (61)	33 (21)	25 (54)	18 (8)	61 (64)	42 (38)
Anticoagulantes (%)									63 (66)	39 (34)
Ant. aldosterona (%)										
Ablação AV prévia (%)										
Follow-up médio (meses)	24	24	34	34	12	12	12	12		
Pacemaker prévio (%)										
TRC com CDI (%)					33 (72)	136 (87)			77 (62)	168 (66)
Tipo de estudo	Retrospectivo		Prospetivo		Prospetivo		Prospetivo		Retrospectivo	

Dados expressos como média \pm desvio padrão.

Legenda: FA – fibrilhação auricular; RS – ritmo sinusal; CABG – cirurgia de revascularização miocárdica; CC – cirurgia cardíaca; NYHA – New York Heart Association; Índice QVM – índice de qualidade de vida Minnesota; PM6 – prova de marcha de 6 minutos; FC – frequência cardíaca; BCRE – bloqueio completo de ramo esquerdo; DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FE – fração de ejeção; VDVE – Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE – volume sistólico do ventrículo esquerdo; IM – insuficiência mitral; AE – aurícula esquerda; IECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA II – antagonistas do recetor de angiotensina II; ant. aldosterona – antagonistas da aldosterona; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; CDI – cardioversor-desfibrilhador implantável.